

WO2005035506

Publication Title:

NOVEL INDAZOLE DERIVATIVE

Abstract:

To prepare a novel indazole derivative useful as a medicine and to find out a new pharmacological activity of the derivative. The compound is represented by the general formula [I] and has excellent Rho-kinase inhibitory activity. In the formula, ring X is a benzene ring or pyridine ring; R<1> and R<2> each is hydrogen or alkyl; R<3> and R<4> each is halogeno, hydrogen, OH, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, aryloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, carboxy, hydrocarbonyl, alkylcarbonyl, etc.; and R<5> is halogeno, hydrogen, OH, alkoxy, aryloxy, alkyl, or aryl. These groups may be substituted.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 4 月 21 日 (21.04.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/035506 A1(51) 国際特許分類: C07D 231/56, 401/04, A61K
31/416, 31/4439, A61P 27/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/015663

(22) 国際出願日: 2004 年 10 月 15 日 (15.10.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-354917

2003 年 10 月 15 日 (15.10.2003) JP

特願 2004-270561 2004 年 8 月 20 日 (20.08.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部
興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒
7808633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 9 6 Yam-
aguchi (JP). 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMA-
CEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪
市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 萩原 昌彦 (HAG-
IHARA, Masahiko) [JP/JP]; 〒7808633 山口県宇部市
大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社宇部研究
所内 Yamaguchi (JP). 小森 健一 (KOMORI, Ken-ichi)
[JP/JP]; 〒7808633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の
5 宇部興産株式会社宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 砂
本 秀利 (SUNAMOTO, Hidetoshi) [JP/JP]; 〒7808633
山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会
社宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 西田 洋 (NISHIDA,
Hiroshi) [JP/JP]; 〒7808633 山口県宇部市大字小串
1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内 Ya-
maguchi (JP). 松本 雄 (MATSUGI, Takeshi) [JP/JP]; 〒
6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会
社 研究所内 Nara (JP). 中島 正 (NAKAJIMA, Tadashi)
[JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 秦野 正和 (HATANO,
Masakazu) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町
8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 木戸 一
貴 (KIDO, Kazutaka) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市
高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP).
原 英彰 (HARA, Hideaki) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生
駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara
(JP).(74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒
5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番
1 8 号イナバビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka
(JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

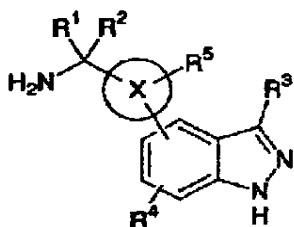
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL INDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規インダゾール誘導体



[I]

(57) Abstract: To prepare a novel indazole derivative useful as a medicine and to find out a new pharmacological activity of the derivative. The compound is represented by the general formula [I] and has excellent Rho-kinase inhibitory activity. In the formula, ring X is a benzene ring or pyridine ring; R¹ and R² each is hydrogen or alkyl; R³ and R⁴ each is halogeno, hydrogen, OH, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, aryloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, carboxy, hydrocarbonyl, alkylcarbonyl, etc.; and R⁵ is halogeno, hydrogen, OH, alkoxy, aryloxy, alkyl, or aryl. These groups may be substituted.

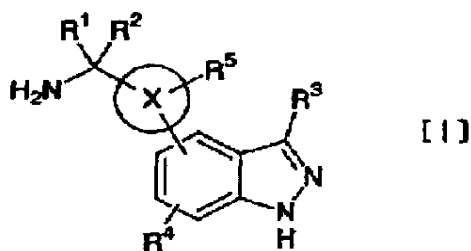
[続葉有]

WO 2005/035506 A1



(57) 要約:

本発明は、医薬として有用な新規インダゾール誘導体を創製し、その誘導体の新たな薬理作用を見出すことを目的とする。本発明化合物は一般式〔I〕で示され、優れたRhoキナーゼ阻害作用を有する。式中、環Xはベンゼン環、又はピリジン環を；R¹とR²はH又はアルキルを；R³とR⁴は、ハロゲン、H、OH、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、カルボキシ、ヒドロカルボニル、アルキルカルボニル等を；R⁵はハロゲン原子、H、OH、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、又はアリールを示す。各基は置換基を有してもよい。



明 細 書

新規インダゾール誘導体

技術分野

- 5 本発明は医薬として有用な新規インダゾール誘導体又はその塩に関する。本発明に係るインダゾール誘導体は、R h oキナーゼ阻害作用を有し、R h oキナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である。

背景技術

- 10 低分子量G T P結合タンパク質であるR h oは種々の細胞膜受容体からのシグナルにより活性化される。活性化されたR h oは、R h oキナーゼ情報伝達系及びアクトミオシン情報伝達系を介して、平滑筋収縮、細胞の形態変化、細胞運動、細胞分裂、細胞間接着、血小板凝集、白血球凝集、癌細胞の浸潤・亢進等、種々の細胞現象の分子スイッチとして機能する。
- 15 また、これらの細胞現象が、高血圧症、狭心症、喘息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、A I D S、受精及び受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の疾患に深く関与していることが知られている。

- したがって、R h oを阻害することで、前記のR h oが関与する疾患の予防及び／又は治療が可能になると考えられている。
- 20

一方、R h oを介する情報伝達系の下流に存在するR h oキナーゼを阻害することによっても、R h oによる種々の細胞現象を抑制できることが知られている。

- すなわち、R h oキナーゼを阻害する化合物は、前記のR h oが関与する疾患
- 25 、例えば、高血圧症、狭心症、喘息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、A I D S、受精及び受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能

障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の有効な予防及び／又は治療剤となると考えられている（国際公開WO 98／06433号パンフレット）。

R h oキナーゼ阻害剤は、一般的にR h oの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼの阻害剤として定義されている。そのR h oキナーゼ阻害剤には、ROK α （ROCK-II）、ROK β （ROCK-I、p160ROCK）、その他のセリン／スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質を阻害する化合物等が含まれる。

公知のR h oキナーゼ阻害剤としては、国際公開WO 98／06433号パンフレットに開示されているアミド誘導体、国際公開WO 97／23222号パンフレット、Nature, 389, 990-994（1997）及び国際公開WO 99／64011号パンフレットに開示されているイソキノリンスルホニル誘導体、国際公開WO 01／56988号パンフレットに開示されているヘテロサイクルアミノ誘導体、国際公開WO 02／100833号パンフレットに開示されているインダゾール誘導体、国際公開WO 02／076976号パンフレット及び国際公開WO 02／076977号パンフレットに開示されているキナゾリン誘導体等が挙げられる。

また、R h oキナーゼ阻害剤が緑内障の治療剤として有用であることが国際公開WO 00／09162号パンフレット及び国際公開WO 00／57914号パンフレットに開示されている。

しかしながら、上記いずれの文献にも本発明に係るインダゾール誘導体についての具体的な開示はない。

発明の開示

医薬として有用な新規インダゾール誘導体を創製すること、また、その誘導体の新たな薬理作用を見出すことは非常に興味のある課題である。

本発明者等は、上記の課題を解決するために新規インダゾール誘導体の合成研

究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

また、本発明に係るインダゾール誘導体の医薬としての有用性を種々検討したところ、本インダゾール誘導体はR h oキナーゼ阻害作用を有し、R h oキナーゼが関与する疾患の治療剤として有用であることを見出した。

5 さらに、本インダゾール誘導体のR h oキナーゼが関与する具体的な疾患への適用を検証するために、本インダゾール誘導体の眼圧下降作用についても検討した。その結果、本インダゾール誘導体は優れた眼圧下降作用を有しており、緑内障等の眼疾患治療剤としても有用であることを併せて見出し、本発明を完成させた。

10 すなわち、本発明は下記一般式〔I〕で表される化合物又はその塩（以下、特記なき限り『本発明化合物』とする）及び本発明化合物を含有する医薬組成物に関し、より詳しくは、本発明化合物を有効成分とするR h oキナーゼ阻害剤に関する発明であり、より具体的には、緑内障等の眼疾患治療剤に関する発明である。

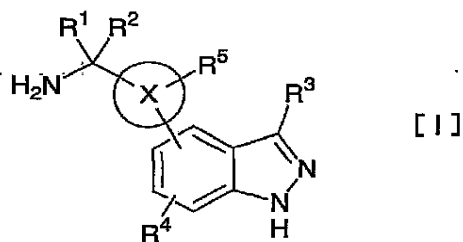
15 本発明化合物は、以下1～4）に示す化学構造的特徴を有する：

- 1）インダゾール環を主骨格とする。
 - 2）環Xがインダゾール環に直接結合している。
 - 3）環Xがアミノ基で置換されたアルキル基又はシクロアルキル基を有する。
 - 4）前記3）のアミノ基がアルキル基又はシクロアルキル基の1位に置換している。
- 20 る。

それら1～4）の各化学構造的特徴及び／又はそれらの組み合わせが、本発明化合物のR h oキナーゼ阻害作用の発現に重要である。

さらに、それら1～4）に加えて、

- 5）前記3）のアミノ基が置換した炭素原子が不斉炭素原子とならない、
- 25 本発明化合物が特に優れたR h oキナーゼ阻害作用を有する。



[式中、環Xはベンゼン環、又はピリジン環を示し；

R¹とR²は同一又は異なって、水素原子、又は置換若しくは無置換アルキル基を示し；

- 5 R¹とR²は結合して、置換若しくは無置換シクロアルカン環を形成してもよく；
- R³とR⁴は同一又は異なって、ハロゲン原子、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルケニルオキシ基、置換若しくは無置換アルキニルオキシ基、置換若しくは無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換シクロアルケニルオキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換アルキニル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換シクロアルケニル基、置換若しくは無置換アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロカルボニル基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、アミノ基
- 10 、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、スルフィン酸基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロスルフィニル基、置換若しくは無置換アルキルスルフィニル基、置換若しくは無置換アリールスルフィニル基、スルホン酸基又はそのエステル若しくはそのアミド、
- 20 ヒドロスルホニル基、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、ニトロ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換単環式複素環からなる群より選択される1又は複数の基を示し；

R⁵はハロゲン原子、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基

、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、及び置換若しくは無置換アリール基からなる群より選択される 1 又は複数の基を示す。以下、同じ。]

- 5 本発明は医薬として有用な新規インダゾール誘導体又はその塩を提供する。特に本発明化合物は、優れた R h o キナーゼ阻害作用を有し、R h o キナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である。

図面の簡単な説明

- 10 図 1 は、各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は被験化合物 1 投与群を、○はコントロール群を示す。
- 図 2 は、各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は被験化合物 2 投与群を、○はコントロール群を示す。
- 図 3 は、各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧から
- 15 の変化値で示す。□は被験化合物 3 投与群を、○はコントロール群を示す。
- 図 4 は、各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は被験化合物 4 投与群を、○はコントロール群を示す。

発明を実施するための最良の形態

- 20 本明細書中で規定した各環、原子又は基について以下に詳しく説明する。

『シクロアルカン環』とは、炭素原子数 3 ～ 8 個のシクロアルカン環を示す。具体例として、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が挙げられる。

- 『単環式複素環』とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される 1 若
- 25 ししくは複数のヘテロ原子を環内に有する飽和又は不飽和の単環式複素環を示す。

飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピ

ラゾリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロピリ
ダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジ
ン等が、酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が
5 が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾリジン、イソオキサゾリジン、
モルホリン等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾリジン、イソチアゾ
リジン、チオモルホリン等が挙げられる。

不飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するジヒドロピロ
ール、ピロール、ジヒドロピラゾール、ピラゾール、ジヒドロイミダゾール、イ
10 ミダゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾール、テトラヒドロピリジン、ジ
ヒドロピリジン、ピリジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリダジン、ピ
リダジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリミジン、ピリミジン、テトラ
ヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン等が、酸素原子を環内に有するジ
15 ヒドロフラン、フラン、ジヒドロピラン、ピラン等が、硫黄原子を環内に有する
ジヒドロチオフェン、チオフェン、ジヒドロチオピラン、チオピラン等が、窒素
原子と酸素原子を環内に有するジヒドロオキサゾール、オキサゾール、ジヒドロ
イソオキサゾール、イソオキサゾール、ジヒドロオキサジン、オキサジン等が、
窒素原子と硫黄原子を環内に有するジヒドロチアゾール、チアゾール、ジヒドロ
20 イソチアゾール、イソチアゾール、ジヒドロチアジン、チアジン等が挙げられる
。

『ハロゲン原子』とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

『アルキル』とは、炭素原子数 1～6 個の直鎖又は分枝のアルキルを示す。具
体例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-
ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イ
25 ソペンチル等が挙げられる。

『アルコキシ』とは、炭素原子数 1～6 個の直鎖又は分枝のアルコキシを示す

。具体例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*n*-ペン
トキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、*sec*-ブト
キシ、*tert*-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

『アルケニルオキシ』とは、炭素原子数 2～8 個の直鎖又は分枝のアルケニルオキ
5 シを示す。具体例として、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ
、3-ブテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ヘキセニルオキシ、5-ヘ
プテニルオキシ、7-オクテニルオキシ、1-メチルビニルオキシ基等が挙げら
れる。

『アルキニルオキシ』とは、炭素原子数 2～8 個の直鎖又は分枝のアルキニルオキ
10 シを示す。具体例として、エチニルオキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチ
ニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-ヘキシニルオキシ、5-ヘプチニルオキ
シ、7-オクチニルオキシ、2-メチルブチニルオキシ基等が挙げられる。

『シクロアルキルオキシ』とは、炭素原子数 3～8 個のシクロアルキルオキシ
を示す。具体例として、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペ
15 ンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチル
オキシ等が挙げられる。

『シクロアルケニルオキシ』とは、炭素原子数 3～8 個のシクロアルケニルオ
キシを示す。具体例として、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、
シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ、シクロヘプテニルオキシ、
20 シクロオクテニルオキシ等が挙げられる。

『アリールオキシ』とは、炭素原子数が 6～14 個の単環式又は 2 環式若しくは 3
環式の縮合多環式芳香族炭化水素オキシを示す。具体例としてフェノキシ、ナフチル
オキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等が挙げられる。

『アルケニル』とは、炭素原子数 2～8 個の直鎖又は分枝のアルケニルを示す
25 。具体例として、ビニル、アリル、1-プロペニル、3-ブテニル、3-ペンテ
ニル、4-ヘキセニル、5-ヘプテニル、7-オクテニル、1-メチルビニル基

等が挙げられる。

『アルキニル』とは、炭素原子数 2 ～ 8 個の直鎖又は分枝のアルケニルを示す。具体例として、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ペンチニル、4-ヘキシニル、5-ヘプチニル、7-オクチニル、2-メチルブチニル基等が
5 挙げられる。

『シクロアルキル』とは、炭素原子数 3 ～ 8 個のシクロアルキルを示す。具体例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

『シクロアルケニル』とは、炭素原子数 3 ～ 8 個のシクロアルケニルを示す。具体例として、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロ
10 ヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等が挙げられる。

『アリール』とは、炭素原子数 6 ～ 14 個の単環式又は 2 環式若しくは 3 環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。具体例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

『カルボキシ基のエステル』とは、カルボキシ基とアルキルアルコール、アリー
15 ルアルコール等とからなるエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリー
ルアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール等が挙げられる。

『カルボキシ基のアミド』とは、カルボキシ基とアンモニア、1 級又は 2 級ア
20 ミン等とからなるアミドを示す。アミンはアルキルアミンでもアリールアミンでもよく、アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチル
メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジヘキシルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、メチルフェ
ニルアミン、エチルフェニルアミン、ジフェニルアミン等が挙げられる。

『アルキルカルボニル』とは、炭素原子数 2 ～ 7 個の直鎖又は分枝のアルキルカル
25 ボニルを示す。具体例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、 n -プロ

ピルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、*n*-ヘキシルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、イソペンチルカルボニル等が挙げられる。

- 5 『アリールカルボニル』とは、炭素原子数が7～15個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素カルボニルを示す。具体例としてフェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、アントリルカルボニル、フェナントリルカルボニル等が挙げられる。

- 『アルキルアミノ』とは、モノ又はジアルキルアミノを示す。具体例として、メチルア
10 ミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノ等が挙げられる。

『アリールアミノ』とは、モノ又はジアリールアミノを示す。具体例として、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、メチルフェニルアミノ、エチルフェニルアミノ、ジフェニルアミノ等が挙げられる。

- 15 『アルキルチオ』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルチオを示す。具体例として、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。

- 20 『アリールチオ』とは、炭素原子数が6～14個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素チオを示す。具体例としてフェニルチオ、ナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオ等が挙げられる。

- 『スルフィン酸基のエステル』とは、スルフィン酸基とアルキルアルコール、アリ
ールアルコール等とからなるエステルを示す。アルキルアルコールの具体例とし
25 て、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール等が挙げられる。

『スルフィン酸基のアミド』とは、スルフィン酸基とアンモニア、1級又は2級アミン等とからなるアミドを示す。アミンはアルキルアミンでもアリールアミンでもよく、アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジヘキシルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、メチルフェニルアミン、エチルフェニルアミン、ジフェニルアミン等が挙げられる。

『アルキルスルフィニル』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルスルフィニルを示す。具体例として、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、*n*-ペンチルスルフィニル、*n*-ヘキシルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスルフィニル、イソペチルスルフィニル等が挙げられる。

『アリールスルフィニル』とは、炭素原子数が6～14個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素スルフィニルを示す。具体例としてフェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル、アントリルスルフィニル、フェナントリルスルフィニル等が挙げられる。

『スルホン酸基のエステル』とは、スルホン酸基とアルキルアルコール、アリールアルコール等とからなるエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール等が挙げられる。

『スルホン酸基のアミド』とは、スルホン酸基とアンモニア、1級又は2級アミン等とからなるアミドを示す。アミンはアルキルアミンでもアリールアミンでもよく、アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジヘキシルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、メチルフェニルアミン、エチルフェニルアミン、ジフェニルアミン等が挙げられる。

『アルキルスルホニル』とは、炭素原子数 1 ～ 6 個の直鎖又は分枝のアルキルスルホニルを示す。具体例として、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、イソペンチルスルホニル等が挙げられる。

『アリールスルホニル』とは、炭素原子数が 6 ～ 14 個の単環式又は 2 環式若しくは 3 環式の縮合多環式芳香族炭化水素スルホニルを示す。具体例としてフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、アントリルスルホニル、フェナントリルスルホニル等が挙げられる。

『アルコキシミノ』とは、炭素原子数 1 ～ 6 個の直鎖又は分枝のアルコキシミノを示す。具体例として、メトキシミノ、エトキシミノ、*n*-プロポキシミノ、*n*-ブトキシミノ、*n*-ペントキシミノ、*n*-ヘキシルオキシミノ、イソプロポキシミノ、イソブトキシミノ、*sec*-ブトキシミノ、*tert*-ブトキシミノ、イソペントキシミノ等が挙げられる。

『アリーロキシミノ』とは、炭素原子数が 6 ～ 14 個の単環式又は 2 環式若しくは 3 環式の縮合多環式芳香族炭化水素オキシミノを示す。具体例としてフェノキシミノ、ナフチロキシミノ、アントリロキシミノ、フェナントリロキシミノ等が挙げられる。

『置換シクロアルカン環』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するシクロアルカン環を示す。

『置換単環式複素環』とは、その炭素原子部分がハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキ

シ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有する単環式複素環基を示す。

- 5 『置換アルキル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、及びアリールオキシイミノ基から選択される1又は複数の基を
10 置換基として有するアルキル基を示す。

- 『置換アルコキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、及びアリールオキシイミノ基から選択される1又は複数の基
15 を置換基として有するアルコキシ基を示す。

- 『置換アルケニルオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはその
20 アミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルケニルオキシ基を示す。

- 『置換アルキニルオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはその
25 アミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキニルオキシ基を示す。

『置換シクロアルキルオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルキルオキシ基を示す。

『置換シクロアルケニルオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルケニルオキシ基を示す。

『置換アリールオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールオキシ基を示す。

『置換アルケニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、及びアリールオキシイミノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルケニル基を示す。

『置換アルキニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキニル基を示す。

『置換シクロアルキル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリーール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリーールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルキル基を示す。

『置換シクロアルケニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリーール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリーールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルケニル基を示す。

『置換アリーール基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリーール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリーールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、及びアリーールオキシイミノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリーール基を示す。

『置換アルキルカルボニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーールオキシ基、シクロアルキル基、アリーール基、ハロゲン原子で置換されたアリーール基、アルコキシ基で置換されたアリーール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリーールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキルカルボニル基を示す。

『置換アリーールカルボニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリーール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリーールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリーールカルボニル基を示す。

『置換アルキルアミノ基』とは、そのアルキル部分がハロゲン原子、ヒドロキシ基

、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミドアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアルキルアミノ基を示す

5 。

『置換アリールアミノ基』とは、そのアリール部分がハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有する

10 アリールアミノ基を示す。

『置換アルキルチオ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

15

『置換アリールチオ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアリールチオ基を示す。

20 『置換アルキルスルフィニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアルキルスルフィニル基を示す。

25 『置換アリールスルフィニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又は

そのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールスルフィニル基を示す。

『置換アルキルスルホニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、
5 、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキルスルホニル基を示す。

『置換アリールスルホニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、
10 、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールスルホニル基を示す。

本発明化合物が、遊離の、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はアリールアミノ基を置換基として有する場合、それらの基は保護基で保護されていてもよい。

遊離のヒドロキシ基の保護基とは、メトキシメチル基、ベンジル基、トリチル基、4-メトキシフェニルメチル基、ベンジルオキシメチル基、メチル基、アリール基等の置換若しくは無置換アルキル基又は無置換アルケニル基；3-プロモテ
20 トラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換複素環基；トリフルオロアセチル基、アセチル基、4-クロロベンゾイル基、ベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル
25 基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリールオキシ

カルボニル基、4-ニトロフェニルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボ
ニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニル
オキシカルボニル基又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；トリ
メチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*tert*-
5 ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル
基；等の遊離のヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。

遊離の、アミノ基、アルキルアミノ基又はアリールアミノ基の保護基とは、ベン
ンジル基、トリチル基、ジフェニルメチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニ
ルメチル、アリル基等の置換アルキル基又は無置換アルケニル基；ヒドロカルボ
10 ニル基すなわちホルミル基；トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、
アセチル基、4-クロロベンゾイル基、ベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換
若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル
基又は無置換複素環カルボニル基；2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル
基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、メトキシ
15 カルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、
3-ニトロフェノキシカルボニル、フェノキシカルボニル基等の置換若しくは無
置換アルキルオキシカルボニル又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニ
ル基；ベンジルスルホニル基、トリルスルホニル基、メチルスルホニル基、4-
クロロフェニルスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル基、
20 フェニルスルホニル基等の置換若しくは無置換アルキルスルホニル基又は置換若
しくは無置換アリールスルホニル基；等の遊離の、アミノ基、アルキルアミノ基
又はアリールアミノ基の保護基として汎用されるものを示す。

また、本発明化合物のインダゾール環の窒素原子は、保護基で保護されていて
もよい。

25 インダゾール環の窒素原子の保護基とは、ベンジル基、トリチル基、ジフェニ
ルメチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、アリル基等の置換アル

キル基又は無置換アルケニル基；ヒドロカルボニル基すなわちホルミル基；トリ
クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、4-クロロベンゾイ
ル基、ベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニ
ル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基又は無置換複素環カルボニル
5 基；2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル
基、ジフェニルメトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、イソブトキシカ
ルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、3-
ニトロフェノキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニ
ル又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；ベンジルスルホニル基
10 、トリルスルホニル基、メチルスルホニル基、4-クロロフェニルスルホニル基
、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル基、フェニルスルホニル基等の置
換若しくは無置換アルキルスルホニル基又は置換若しくは無置換アリールスルホ
ニル基；等のインダゾール環の窒素原子の保護基として汎用されるものを示す。

本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制
15 限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸と
の塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸
、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、*p*-トルエンスル
ホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム
等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との
20 塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩等が挙げられる。

本発明でいう『複数の基』は、それぞれの基が同一であっても異なるものであ
ってもよい。また、ハロゲン原子、水素原子及び単環式複素環も『基』の中に含
まれる。

本発明化合物に幾何異性体、例えば、シン-アンチ(*syn-anti*)異性体又は光学
25 異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

さらに本発明化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

一般式 [I] で上記のように規定される本発明化合物において、好ましい例としては、前記置換アルコキシ基、置換アルキル基、置換アルケニル基、及び／又は置換アリール基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、無置換アルコキシ基、無置換アリール基、ヒドロキシイミノ基、及び無置換アルコキシイミノ基からなる群より選択される 1 又は複数の基で置換された化合物又はその塩が挙げられる。

一般式 [I] で上記のように規定される本発明化合物において、別の好ましい例としては、下記の 6 つの選択肢 i) から vi) のうちの 1 つ又は 2 以上の組み合わせで規定される化合物又はその塩が挙げられる：

- i) 環 X がベンゼン環、又はピリジン環を示し；
- 10 ii) R^1 と R^2 が水素原子、又はアルキル基を示し；
- iii) R^1 と R^2 が結合して、無置換シクロアルカン環を形成し；
- iv) R^3 が水素原子、置換アルキル基、無置換アルケニル基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、又はシアノ基を示し；
- v) R^4 が水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、無置換アルケニルオキシ基、無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、無置換アルケニル基、無置換シクロアルキル基、アミノ基、無置換アルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は単環式複素環基を示し；
- 15 vi) R^5 がハロゲン原子、又は水素原子を示す。

中でも、好ましい例としては、一般式 [I] において、

- 20 i) 環 X がベンゼン環、又はピリジン環を示し；
- ii) R^1 と R^2 が水素原子、又はアルキル基を示し；
- iii) R^1 と R^2 が結合して、無置換シクロアルカン環を形成してもよく；
- iv) R^3 が水素原子、置換アルキル基、無置換アルケニル基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、又はシアノ基を示し；
- 25 v) R^4 が水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、無置換アルケニルオキシ基、無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換アルキル

ル基、無置換アルケニル基、無置換シクロアルキル基、アミノ基、無置換アルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は単環式複素環基を示し；

vi) R^5 がハロゲン原子、又は水素原子を示す；

化合物又はその塩が挙げられる。

- 5 一般式〔I〕で上記のように規定される本発明化合物において、別の好ましい例としては、置換アルコキシ基がハロゲン原子で置換され、及び／又は、置換アルキル基がヒドロキシ基、及びヒドロキシイミノ基からなる群より選択される1又は複数の基で置換された化合物又はその塩が挙げられる。

- 一般式〔I〕で上記のように規定される本発明化合物において、さらに好ましい例としては、下記の6つの選択肢i)からvi)のうちの1つ又は2以上の組み合わせで規定される化合物又はその塩が挙げられる：
- 10

i) 環Xがベンゼン環、又はピリジン環を示し；

ii) R^1 と R^2 が水素原子、メチル基、又はエチル基を示し；

iii) R^1 と R^2 が結合して、シクロペンタン環を形成し；

- 15 iv) R^3 が水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基、1-メチルビニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基、又はシアノ基を示し；

- v) R^4 が水素原子、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロピルオキシ基、 n -ブチルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、アリルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、エチル基、ビニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ピロリジン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、ピペリジン環、ピリジン環、又はモルホリン環を示し；
- 20
- 25

vi) R⁵が塩素原子、又は水素原子を示す。

中でも、好ましい例としては、一般式[I]において、

- i) 環Xがベンゼン環、又はピリジン環を示し；
 - ii) R¹とR²が水素原子、メチル基、又はエチル基を示し；
 - 5 iii) R¹とR²が結合して、シクロペンタン環を形成してもよく；
 - iv) R³が水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基、1-メチルビニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基、又はシアノ基を示し；
 - v) R⁴が水素原子、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、アリルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、エチル基、ビニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ピロリジン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、ピペリジン環、ピリジン環、又はモルホリン環を示し；
 - 10 vi) R⁵が塩素原子、又は水素原子を示す；
- 化合物又はその塩が挙げられる。

- 20 本発明化合物は前述したとおり、以下1～4)に示す化学構造的特徴を有し、また、それら1～4)の各化学構造的特徴及び/又はそれらの組み合わせが、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害作用の発現に非常に重要である。

- 1) インダゾール環を主骨格とする。
- 2) 環Xがインダゾール環に直接結合している。
- 25 3) 環Xがアミノ基で置換された、アルキル基又はシクロアルキル基を有する。
- 4) 前記3)のアミノ基がアルキル基又はシクロアルキル基の1位に置換してい

る。

特に、それら 1～4)に加えて、

5) 前記 3) のアミノ基が置換した炭素原子が不斉炭素原子とならない、

本発明化合物が特に優れた R h o キナーゼ阻害作用を示し、これらの化学構造を

5 有する本発明化合物がより好ましく、

さらに、環 X がインダゾール環の 5 位に直接結合した本発明化合物が、さらに優れた R h o キナーゼ阻害作用を示し、この位置に環 X が置換された本発明化合物がさらに好ましい。

なおさらに、前記 3) のアミノ基で置換された、アルキル基又はシクロアルキル
10 基が、

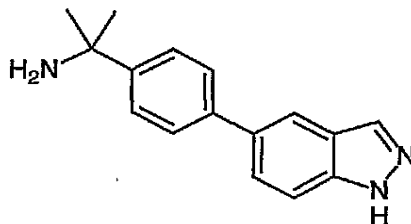
a) 環 X がベンゼン環である場合にはその 4 位に、また、

b) 環 X がピリジン環である場合にはその 5 位に、

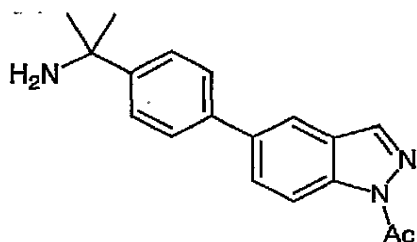
結合した本発明化合物が、なおさらに優れた R h o キナーゼ阻害作用を示し、これらの位置に環 X が置換された本発明化合物がとりわけ好ましい。

15 本発明化合物における特に好ましい具体例として、以下に示す化合物又はその塩が挙げられる。尚、特記なき限り化学構造式中の M e はメチル基を、E t はエチル基を、B n はベンジル基を、A c はアセチル基を表す。

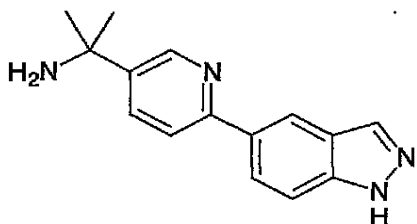
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - インダゾール
20 ル



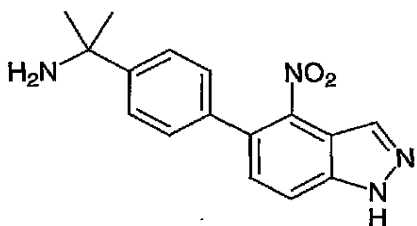
・ 1 - アセチル - 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 1

H-インダゾール

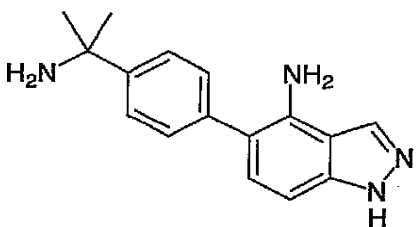
- 5 • 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 *H* -
インダゾール



- 10 • 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ニトロ - 1 *H* -
インダゾール

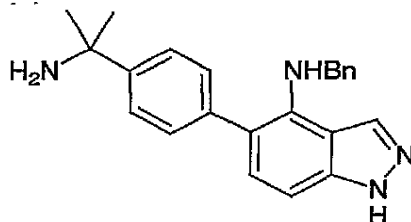


- 4 - アミノ - 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 1 *H* -
インダゾール

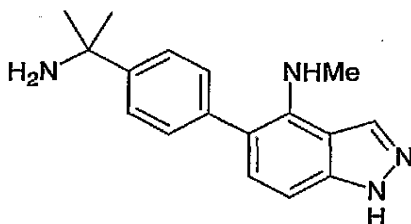


- 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ベンジルアミ

ノ-1 H-インダゾール

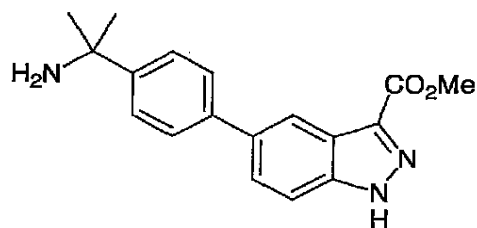


・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルアミノ
ノ-1 H-インダゾール



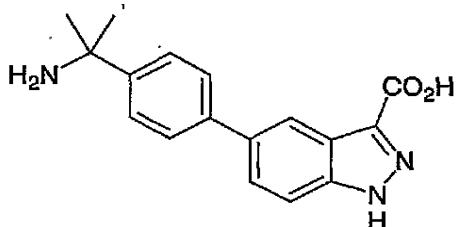
5

・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカル
ボニル-1 H-インダゾール

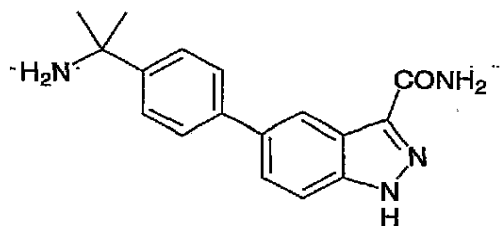


・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-カルボキシー
1 H-インダゾール

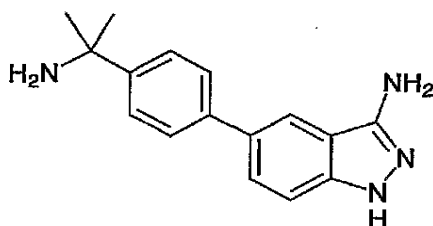
10



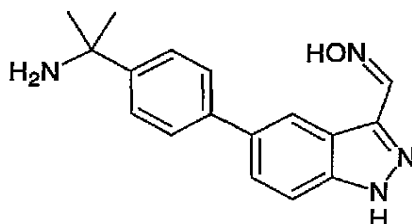
・ 3-アミノカルボニル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニ
ル]-1 H-インダゾール



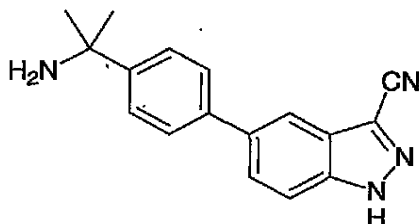
・ 3-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール



5 ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシイミノメチル-1*H*-インダゾール

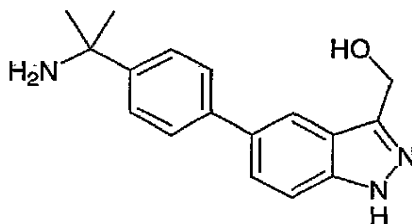


・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-シアノ-1*H*-インダゾール

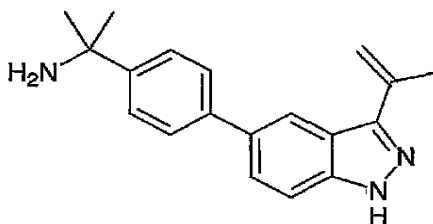


10

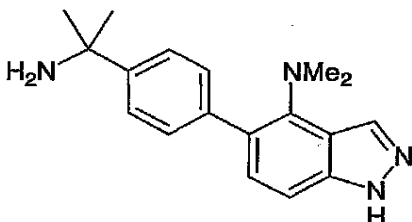
・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシメチル-1*H*-インダゾール



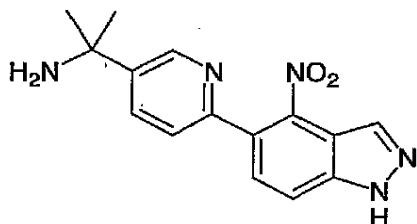
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 3 - (1 - メチル
ビニル) - 1 *H*-インダゾール



5 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ジメチルアミ
ノ - 1 *H*-インダゾール

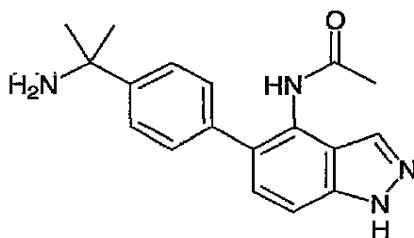


・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ニ
トロ - 1 *H*-インダゾール

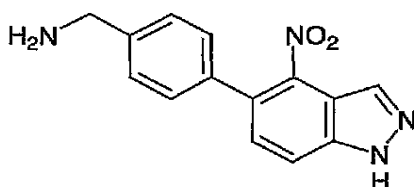


10

・ 4 - (*N*-アセチルアミノ) - 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル)
フェニル] - 1 *H*-インダゾール

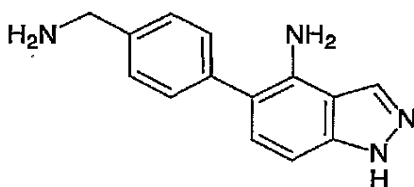


- ・ 5-[4-(アミノメチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダゾール

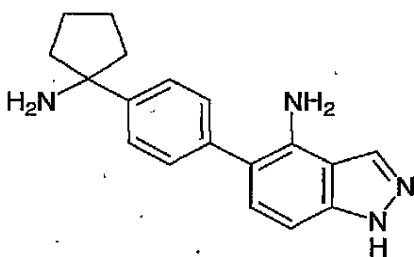


5

- ・ 4-アミノ-5-[4-(アミノメチル)フェニル]-1H-インダゾール

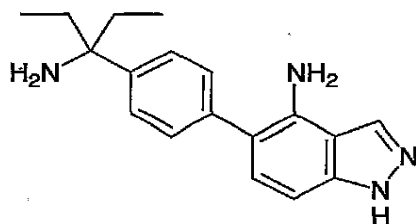


- ・ 4-アミノ-5-[4-(1-アミノシクロペンチル)フェニル]-1H-インダゾール

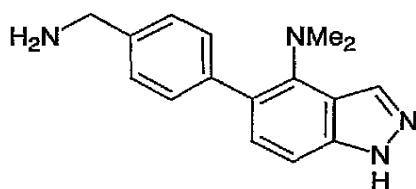


10

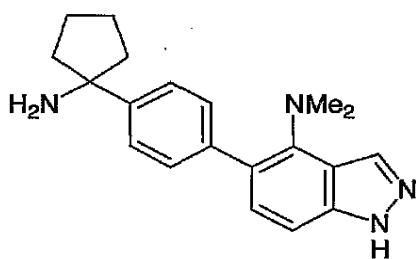
- ・ 4-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-エチルプロピル)フェニル]-1H-インダゾール



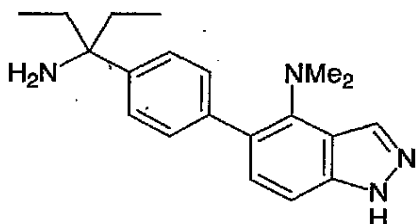
・ 5 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 4 - ジメチルアミノ - 1 H - インダゾール



5 ・ 5 - [4 - (1 - アミノシクロペンチル) フェニル] - 4 - ジメチルアミノ - 1 H - インダゾール

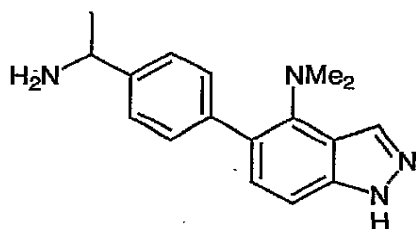


・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) フェニル] - 4 - ジメチルアミノ - 1 H - インダゾール

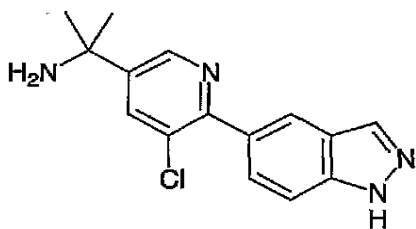


10

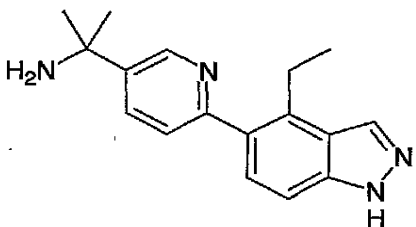
・ 5 - [4 - (1 - アミノエチル) フェニル] - 4 - ジメチルアミノ - 1 H - インダゾール



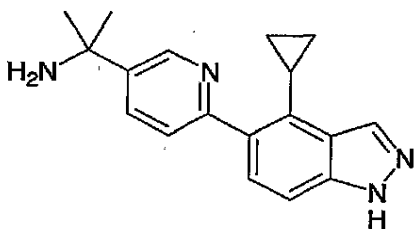
・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) - 3 - クロロピリジン - 2 - イル] - 1 *H* - インダゾール



5 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - エチル - 1 *H* - インダゾール

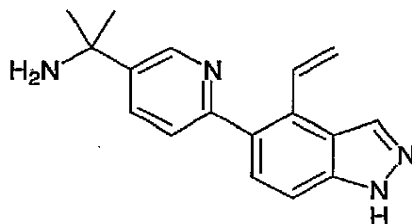


・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - シクロプロピル - 1 *H* - インダゾール

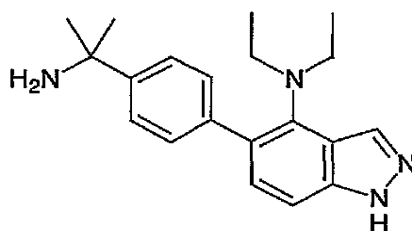


10

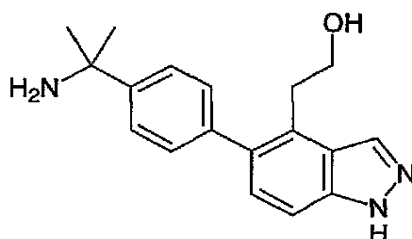
・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ビニル - 1 *H* - インダゾール



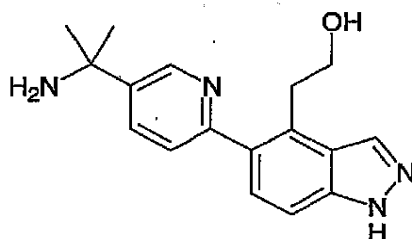
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ジエチルアミノ - 1 *H* - インダゾール



5 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 *H* - インダゾール

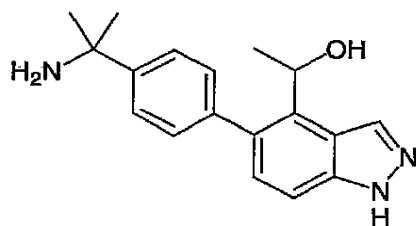


・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 *H* - インダゾール

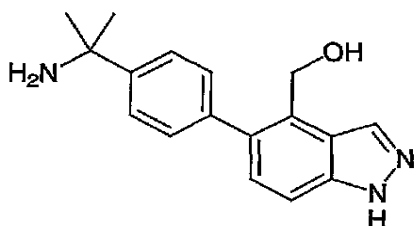


10

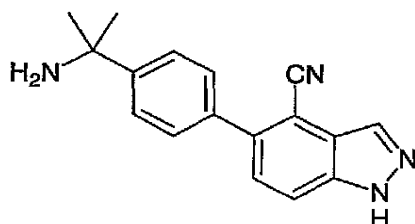
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 *H* - インダゾール



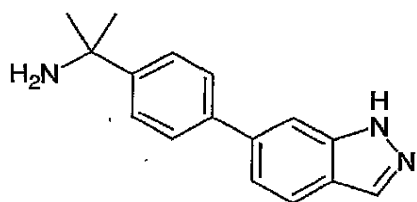
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシメ
チル - 1 *H* - インダゾール



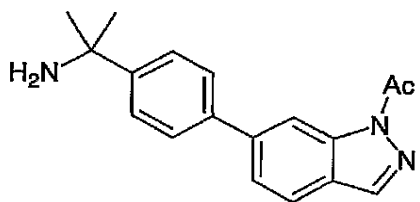
5 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - シアノ - 1 *H*
- インダゾール



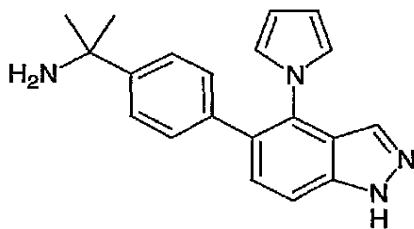
・ 6 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 1 *H* - インダゾール



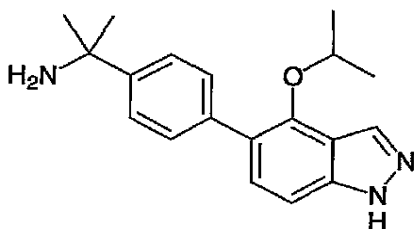
10 ・ 1 - アセチル - 6 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 1 *H*
- インダゾール



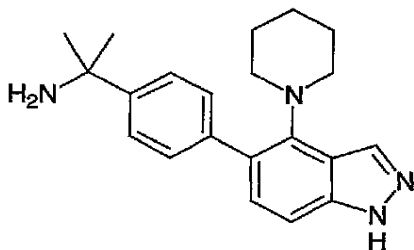
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピロール - 1 - イル) - 1 *H*-インダゾール



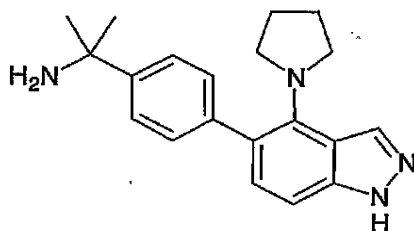
- 5 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - イソプロポキシ - 1 *H*-インダゾール



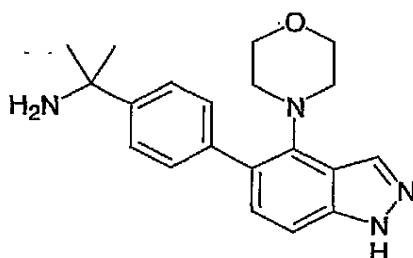
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 *H*-インダゾール



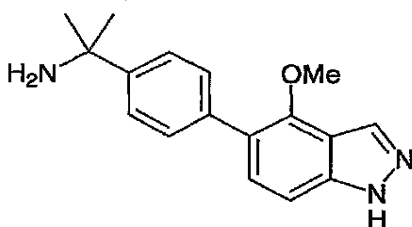
- 10 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 *H*-インダゾール



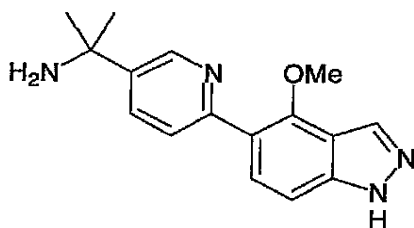
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 *H*-インダゾール



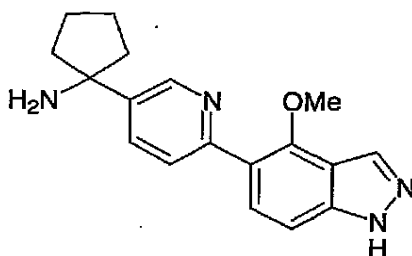
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - メトキシ - 1
H-インダゾール



5 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メ
トキシ - 1 H-インダゾール

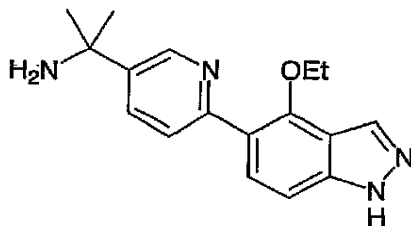


・ 5 - [5 - (1 - アミノシクロペンチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メトキ
シ - 1 H-インダゾール

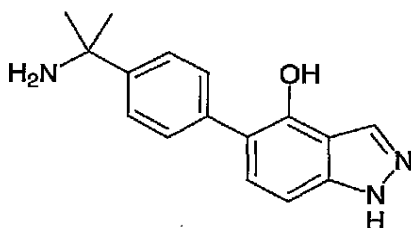


10

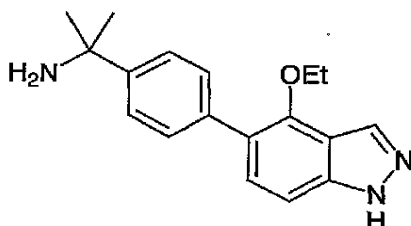
・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - エ
トキシ - 1 H-インダゾール



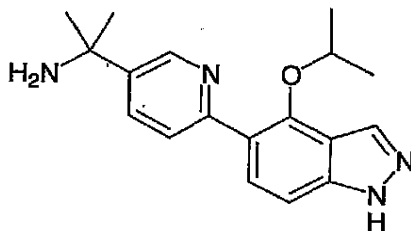
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール



5 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - エトキシ - 1 H - インダゾール

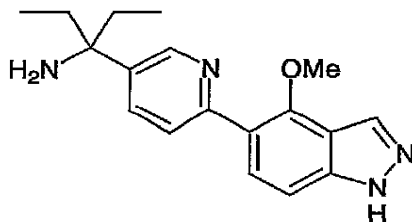


・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - イソプロポキシ - 1 H - インダゾール

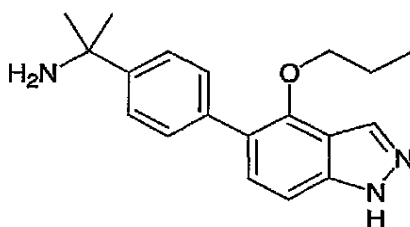


10

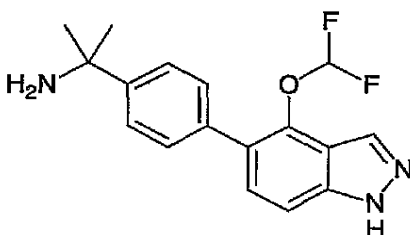
・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール



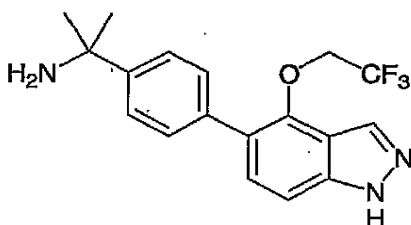
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - *n* - プロポキシ - 1 *H* - インダゾール



5 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ジフルオロメトキシ - 1 *H* - インダゾール

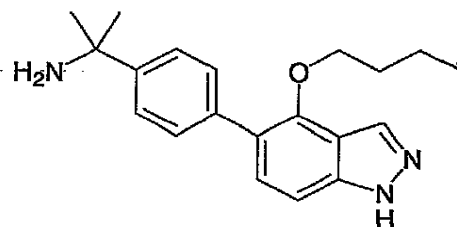


・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 *H* - インダゾール

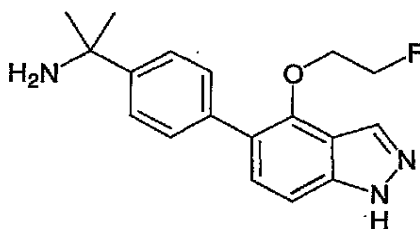


10

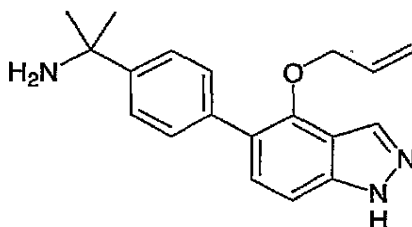
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - *n* - ブトキシ - 1 *H* - インダゾール



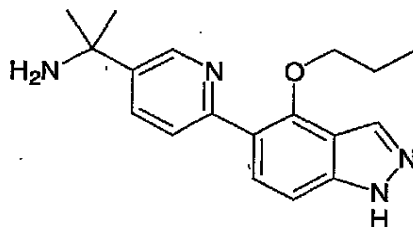
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (2 - プロポキシ) - 1 H - インダゾール



5 ・ 4 - アリルオキシ - 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - インダゾール

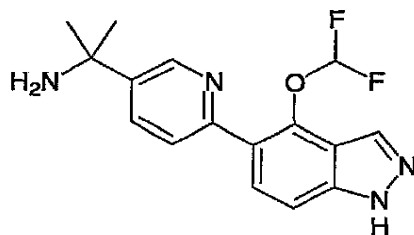


・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - n - プロポキシ - 1 H - インダゾール

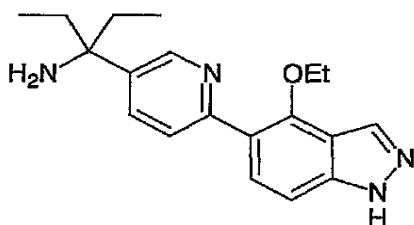


10

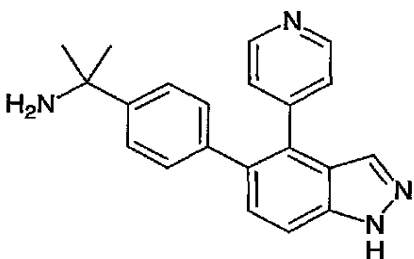
・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ジフルオロメトキシ - 1 H - インダゾール



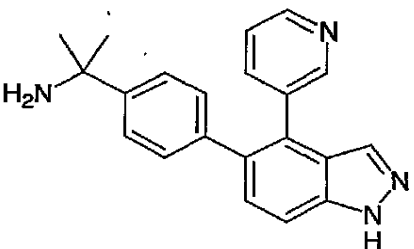
・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] - 4 -
エトキシ - 1 *H* - インダゾール



5 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピリジン -
4 - イル) - 1 *H* - インダゾール

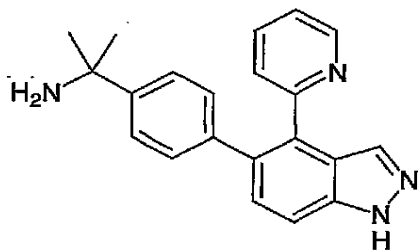


・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピリジン -
3 - イル) - 1 *H* - インダゾール

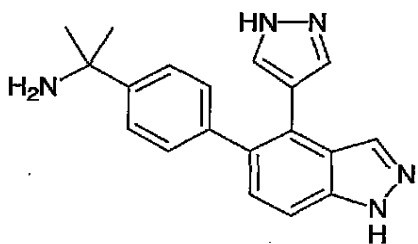


10

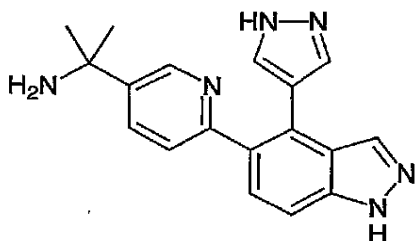
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピリジン -
2 - イル) - 1 *H* - インダゾール



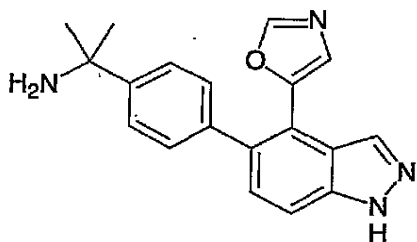
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール



5 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - (ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール

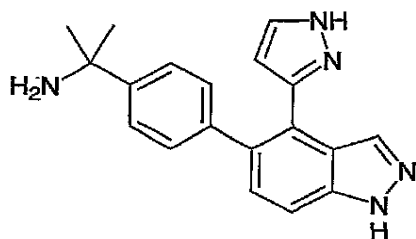


・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - インダゾール

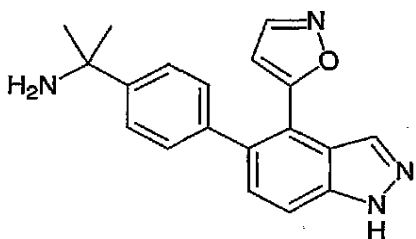


10

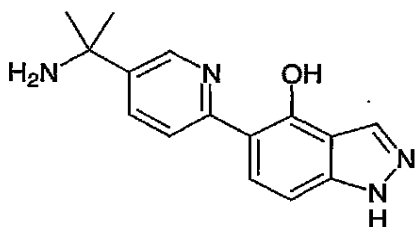
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インダゾール



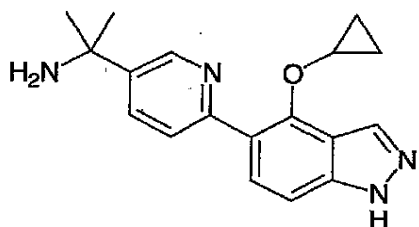
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (イソオキサ
ゾール - 5 - イル) - 1 *H* - インダゾール



5 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ヒ
ドロキシ - 1 *H* - インダゾール

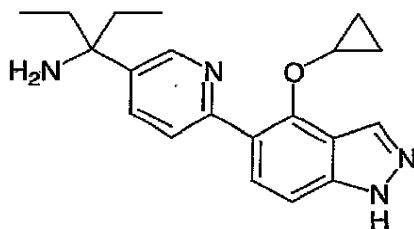


・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - シ
クロプロピルオキシ - 1 *H* - インダゾール

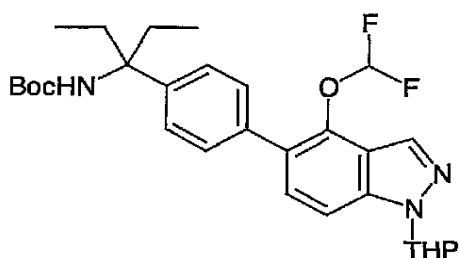


10

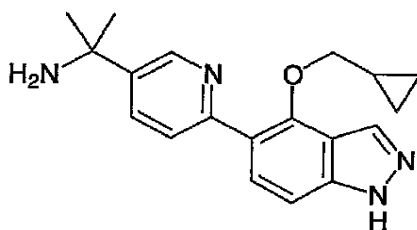
・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] - 4 -
シクロプロピルオキシ - 1 *H* - インダゾール



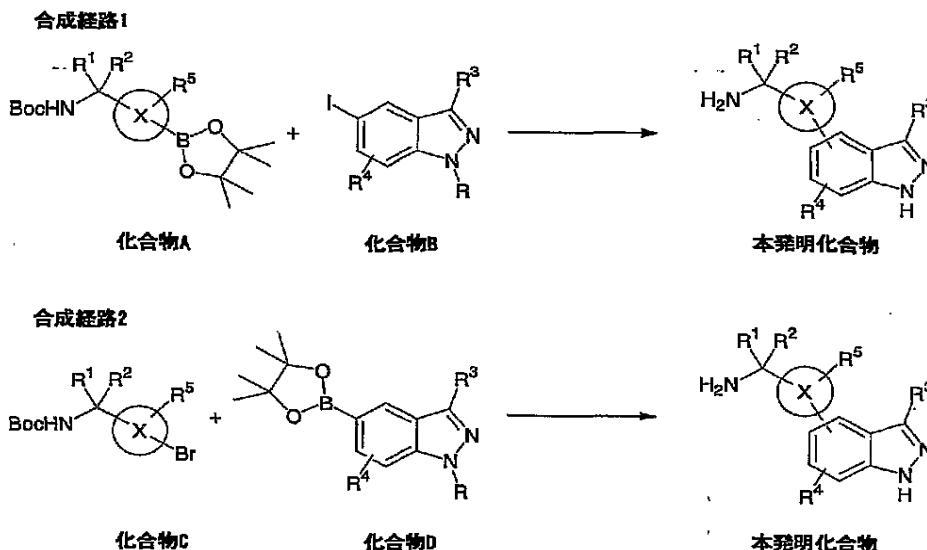
・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) フェニル] - 4 - ジフルオロ
メトキシ - 1 H - インダゾール



5 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - シ
クロプロピルメチルオキシ - 1 H - インダゾール



本発明化合物の代表的な製造方法を下記に記す。尚、本発明化合物の個々の具
体的な製造方法については、後述の実施例〔製造例の項〕で詳細に説明する。



合成経路 1 又は合成経路 2 : 化合物 A と化合物 B 又は化合物 C と化合物 D とを有機溶媒中、金属触媒及び／又は塩基存在下、カップリング反応させることで本発明化合物を得ることができる。

- 5 上記の製造方法において、製造の便宜上、保護基を使用した場合には、その保護基を汎用される方法にて除去することができる。

環 X 及び／又はインダゾール環の置換基は、当初から所望の置換基を導入しておいてもよく、また、上記の方法により基本骨格を製造した後に、酸化、還元、アルキル化、エステル化、アミド化、オキシム化、脱水反応、脱保護反応、アセチル化、加水分解、トリフラート化、カップリング反応、環化反応及び／又はそれらの反応を組み合わせた汎用される合成方法を使用して、基本骨格に所望の置換基を導入してもよい。

本発明化合物の合成中間体の製造方法については、後述の実施例〔製造例の項〕で詳述する。

- 15 本発明化合物の有用性を見出すため、本発明化合物の R h o キナーゼ阻害活性について評価検討した。その詳細は後述の実施例〔薬理試験の項（R h o キナーゼ阻害活性評価試験）〕で説明するが、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、274 巻、32418 頁、1999 年発行 [J. Biol. Chem., 274, 32418

(1999)]に記載の貝淵等の方法及び市販の活性型R O C K II[アップステイツ・バイオテクノロジー、カタログ 番号14-338、(5ユニット/50マイクロリットル) upstate biotechnology, Catalog No. 14-338, (5Unit/50 μ l)]付属の説明書記載の方法に準じて、本発明化合物のR h oキナーゼ阻害活性を評価検討した。
5 。その結果、本発明化合物は優れたR h oキナーゼ阻害作用を有しており、R h oキナーゼが関与する疾患の治療剤として非常に有用であることを見出した。

さらに本発明化合物のR h oキナーゼが関与する具体的な疾患への適用を検証するために、本発明化合物の眼圧下降作用についても検討した。その詳細は後述の実施例[薬理試験の項(眼圧下降作用測定試験)]で説明するが、カニクイザ
10 ル(性別:雄性、一群2乃至6匹)に本発明化合物を点眼投与したところ、本発明化合物は優れた眼圧下降作用を有しており、緑内障等の眼疾患の治療剤としても有用であることも併せて見出した。

前述したようにR h oキナーゼは、高血圧症、狭心症、喘息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、A I D S、受精及び受精卵
15 の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の疾患と深く関係していることが知られている。したがって、本発明化合物はR h oキナーゼの関与するそれら疾患の治療剤として非常に期待されるものである。

また、本発明におけるR h oキナーゼ阻害剤とはR h oの活性化に伴い活性化されるセリン/スレオニンキナーゼを阻害する化合物を意味する。

20 さらに本発明における緑内障としては、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、混合型緑内障、ステロイド緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、台地状虹彩シンドローム(plateau iris syndrom)等が例示される。

25 本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎

用される技術を組合わせて使用することで製剤化することができる。

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて本発明化合物に組合わせて、調製することができる。

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸、リン酸塩、クエン酸、氷酢酸、 ϵ -アミノカプロン酸、トロメタモール等の緩衝剤、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調節剤、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000、精製大豆レシチン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール等の可溶化又は分散剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の増粘剤、エデト酸、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等の保存又は防腐剤、クロロブタノール、ベンジルアルコール、リドカイン等の無痛化剤を必要に応じて本発明化合物に組合わせて、調製することができる。

尚、注射剤又は点眼剤の場合、pHは4.0～8.0に設定することが望まし

く、また、浸透圧比は1.0付近に設定することが望ましい。

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤であれば通常1日当たり0.01～1000mg、好ましくは1～100mgを1回又は数回に分けて投与することができる。

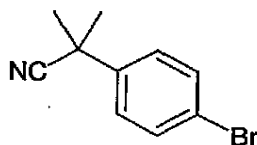
- 5 また、点眼剤であれば通常0.0001%～10% (w/v)、好ましくは0.01%～5% (w/v) の濃度のものを1回又は数回に分けて投与することができる。

- 以下に本発明化合物（実施例1～31）及び合成中間体（参考例1～48）の製造例、製剤例並びに薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。また、実施例の物性におけるR_f値は、薄層クロマトグラフィー（メルク社製、TLCプレートシリカゲル60F₂₅₄（商品名））を用いて測定した値を表し、特記なき限り化学構造式中のMeはメチル基を、Bnはベンジル基を、Acはアセチル基を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を、Tfはトリフルオロメタンスルホニル基を、TBSはtert-ブチルジメチルシリル基を、THPはテトラヒドロピラニル基を表す。
- 10
- 15

[製造例]

（参考例1）

- 20 1-ブロモ-4-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゼン（参考化合物1-1）の合成



4-ブロモフェニルアセトニトリル100g（510mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド1500ml溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナ

トリウム（鉍物油 60% 分散物）45 g（1100 mmol）を 0℃ で分割添加した。次いでヨウ化メチル 95 ml（1500 mmol）を攪拌下 0℃ で滴下し、10℃ で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 900 g にゆっくり注加し、水 500 ml を加えた後、酢酸エチル 2000 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 110 g を茶褐色油状物として得た。（収率 96%）

Rf 値：0.78（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1（V/V））。

10 マススペクトル（CI, *m/z*）：224, 226 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.71 (s, 6H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H)。

以下、参考化合物 1-1 の製造方法に準じて、参考化合物 1-2 ~ 7 を製造した。

1-ブロモ-4-(1-シアノ-1-エチルプロピル)ベンゼン（参考化合物 1-2）

性状：薄橙色油状物。

20 Rf 値：0.64（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1（V/V））。

マススペクトル（CI, *m/z*）：252, 254 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 0.91 (dd, $J_1=7.2\text{Hz}$, $J_2=7.2\text{Hz}$, 6H), 1.87 (dq, $J_1=14.3\text{Hz}$, $J_2=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.04 (dq, $J_1=14.3\text{Hz}$, $J_2=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H)。

25

1-ブロモ-4-(1-シアノシクロペンチル)ベンゼン（参考化合物 1-3

)

性状：褐色油状物

R f 値：0.50 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=4：1 (V/V))。マスペクトル (EI, *m/z*) : 249, 251 (M^+)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.90-2.10 (m, 6H), 2.40-2.55 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H)。

2-ブロモ-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ピリジン (参考化合物 1-4)

- 10 R f 値：0.32 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=4：1 (V/V))。

マスペクトル (CI, *m/z*) : 225, 227 ($M^+ + 1$)。IR スペクトル (KBr, cm^{-1}) : 2243。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.76 (s, 6H), 7.52 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)。

15

5-(1-シアノ-1-メチルエチル)-2,3-ジクロロピリジン (参考化合物 1-5)

IR スペクトル (KBr, cm^{-1}) : 2239。マスペクトル (CI, *m/z*) : 215 ($M^+ + 1$)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.77 (s, 6H), 7.88 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

2-ブロモ-5-(1-シアノシクロペンチル)ピリジン (参考化合物 1-6)

- 25 性状：無色油状物

R f 値：0.60 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：1 (V/V))。

マスペクトル (C I, m/z) : 251, 253 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.90-2.20 (m, 6H), 2.40-2.60 (m, 2H), 7.51 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.47 (dd, $J_1=2.7\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H)。

5

2-ブロモ-5-(1-シアノ-1-エチルプロピル)ピリジン (参考化合物 1-7)

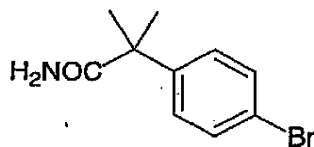
Rf 値 : 0.85 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マスペクトル (C I, m/z) : 253, 255 ($M^+ + 1$)。

10 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 0.95 (dd, $J_1=7.3\text{Hz}$, $J_2=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.91 (dq, $J_1=14.2\text{Hz}$, $J_2=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.12 (dq, $J_1=14.2\text{Hz}$, $J_2=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.52 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.42 (dd, $J_1=2.7\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H)。

15 (参考例 2)

4-(1-アミノカルボニル-1-メチルエチル)-1-ブロモベンゼン (参考化合物 2-1) の合成



20 1-ブロモ-4-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゼン (参考化合物 1-1) 100 g (450 mmol) のトルエン 1000 ml 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらカリウムトリメチルシラノレート (純分 90%) 250 g (1800 mmol) を室温で添加し、加熱還流条件で 4.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し水 500 ml を滴下した。混合溶液を室温で 25 分間攪拌後、生成した固体を濾取した。得られた固体を水 400 ml

で洗浄することにより、標記の化合物 99 g を白色粉末として得た。(収率 92 %)

融点: 139-141°C。

R f 値: 0.23 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

5 マススペクトル (C I, *m/z*) : 242, 244 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.56 (s, 6H), 5.18 (brs, 1H), 5.52 (brs, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H)。

以下、参考化合物 2-1 の製造方法に準じて、参考化合物 2-2 ~ 3 を製造した。

4-(1-アミノカルボニル-1-エチルプロピル)-1-ブロモベンゼン (参考化合物 2-2)

性状: 白色粉末。

15 R f 値: 0.42 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (C I, *m/z*) : 270, 272 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 0.76 (dd, $J_1=7.4\text{Hz}$, $J_2=7.4\text{Hz}$, 6H), 1.98 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.99 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 5.04-5.36 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H)。

20

4-(1-アミノカルボニルシクロペンチル)-1-ブロモベンゼン (参考化合物 2-3)

性状: 橙色粉末

融点: 154-155°C。

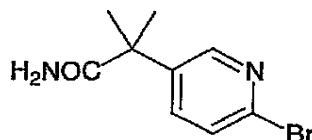
25 R f 値: 0.20 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (C I, *m/z*) : 268, 270 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.50-2.13 (m, 6H), 2.40-2.55 (m, 2H), 4.95-5.35 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H)。

(参考例 3)

- 5 5 - (1-アミノカルボニル-1-メチルエチル) - 2-ブロモピリジン (参考化合物 3-1) の合成



- 2-ブロモ-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ピリジン (参考化合物 1-4) 1.50 g (6.66 mmol) のジメチルスルホキシド 15 ml 溶液に、
 10 35%過酸化水素水 9.60 ml (93.3 mmol) 及び炭酸カリウム 1.86 g (13.5 mmol) を 0℃ で加え、15 分間攪拌した。次いで、冷却浴をはずし、水浴下で 2 時間攪拌した。

- 反応終了後、反応溶液を水 200 ml に注加し、1,2-ジクロロエタン 500 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水
 15 硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.63 g を白色粉末として得た。(収率 定量的)

R_f 値 : 0.17 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 243, 245 (M⁺ + 1)。

- $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.61 (s, 6H), 5.36 (brs, 2H), 7.47 (dd, J₁=
 20 8.3Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 7.59 (dd, J₁=8.3Hz, J₂=2.7Hz, 1H), 8.42 (dd, J₁=2.7Hz, J₂=0.7Hz, 1H)。

以下、参考化合物 3-1 の製造方法に準じて、参考化合物 3-2 を製造した。

5 - (1-アミノカルボニル-1-メチルエチル) - 2, 3-ジクロロピリジン (参考化合物 3-2)

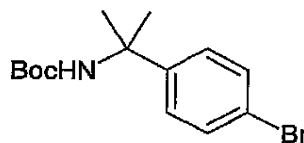
R_f 値: 0.38 (クロロホルム: メタノール = 97:3 (V/V))。

マスペクトル (CI, m/z): 233 (M⁺ + 1)。

5 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.62 (s, 6H), 5.50 (brs, 2H), 7.81 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.2Hz, 1H)。

(参考例 4)

1-ブロモ-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル) ベンゼン (参考化合物 4-1) の合成



4-(1-アミノカルボニル-1-メチルエチル)-1-ブロモベンゼン (参考化合物 2-1) 99 g (410 mmol) の tert-ブタノール 1000 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード] ベンゼン 260 g (600 mmol) を室温で添加し、加熱還流条件で 30 分間撹拌した。次いでピリジン 100 ml (1200 mmol) を添加し、加熱還流条件で 1 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して、得られた残渣に 10 重量%クエン酸水溶液 500 g を加え、トルエン 2000 ml で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣に n-ヘキサン 200 ml を加えて生成した固体を濾取し、冷 n-ヘキサン 400 ml で洗浄することにより、標記の化合物 77 g を薄茶色粉末として得た。(収率 6.0%)

融点: 92-93℃。

R f 値 : 0.56 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (E I, *m/z*) : 313, 315 (M^+) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.36 (brs, 9H), 1.59 (s, 6H), 4.90 (brs, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H) 。

5

以下、参考化合物 4-1 の製造方法に準じて、参考化合物 4-2 ~ 7 を製造した。

1-ブロモ-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)ベンゼン (参考化合物 4-2)

性状 : 白色粉末。

融点 : 88-91°C。

R f 値 : 0.61 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (C I, *m/z*) : 342, 344 ($M^+ + 1$) 。

15 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 0.74 (dd, $J_1=7.3\text{Hz}$, $J_2=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.39 (brs, 9H), 1.75-2.10 (m, 4H), 4.73 (brs, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H) 。

1-ブロモ-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル)ベンゼン (参考化合物 4-3)

20 性状 : 黒褐色粉末。

融点 : 112-113°C。

R f 値 : 0.50 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (E I, *m/z*) : 339, 341 (M^+) 。

25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.35 (brs, 9H), 1.70-2.35 (m, 8H), 4.86 (brs, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H) 。

2-ブロモ-5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン(参考化合物4-4)

融点: 100-103℃。

Rf値: 0.53 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

5 マススペクトル (CI, m/z) : 315, 317 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.37 (brs, 9H), 1.61 (s, 6H), 4.95 (brs, 1H), 7.41 (dd, J1=8.3Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.56 (dd, J1=8.3Hz, J2=2.7Hz, 1H), 8.40 (dd, J1=2.7Hz, J2=0.7Hz, 1H)。

10 5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)-2,3-ジクロロピリジン(参考化合物4-5)

Rf値: 0.86 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 305 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.37 (brs, 9H), 1.62 (s, 6H), 4.95 (brs, 1H), 7.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.4Hz, 1H)。

2-ブロモ-5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル)ピリジン(参考化合物4-6)

性状: 白色粉末。

20 融点: 123-124℃。

Rf値: 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 341, 343 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.35 (brs, 9H), 1.70-2.40 (m, 8H), 4.89 (brs, 1H), 7.41 (dd, J1=8.3Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.58 (dd, J1=8.3Hz, J2=2.7Hz, 1H), 8.40 (d, J1=2.7Hz, J2=0.7Hz, 1H)。

2-ブロモ-5-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)ピリジン(参考化合物4-7)

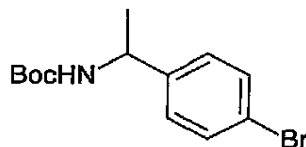
R_f値: 0.25 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4 (V/V))。

マスペクトル (CI, *m/z*) : 343, 345 ($M^+ + 1$)。

- 5 ¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 0.78 (dd, J₁=7.4Hz, J₂=7.4Hz, 6H), 1.38 (brs, 9H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 4.74 (brs, 1H), 7.41 (dd, J₁=8.3Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J₁=8.3Hz, J₂=2.7Hz, 1H), 8.34 (dd, J₁=2.7Hz, J₂=0.7Hz, 1H)。

(参考例5)

- 10 1-ブロモ-4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノエチル)ベンゼン(参考化合物5)の合成



- 4-(1-アミノエチル)-1-ブロモベンゼン 2.00 g (10.0 mmol) のジクロメタン 22.3 ml 溶液にトリエチルアミン 2.09 ml を加え、氷浴で冷却し、アルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジ-*tert*-ブチル 2.87 ml (12.0 mmol) を添加した。その後、室温まで昇温し、1時間撹拌した。

- 20 反応終了後、反応溶液を水 200 ml に注加し、クロロホルム 200 ml で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粉末をヘキサン 10 ml で2回洗浄することにより標記の化合物 2.71 g を白色粉末として得た。(収率 90%)

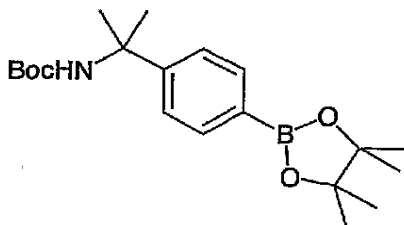
R_f値: 0.55 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マスペクトル (FAB, *m/z*) : 300, 302 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.27 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.36 (brs, 9H), 4.51-4.64 (m, 1H), 7.25 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.49 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H)。

(参考例 6)

- 5 4 - (1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル) - 1 -
 (4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル) ベンゼン
 (参考化合物 6-1) の合成



- 1-ブromo-4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエ
 10 チル) ベンゼン (参考化合物 4-1) 50 g (160 mmol) のジエチルエー
 テル 800 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 0.95 M *sec*-ブチ
 ルリチウム/*n*-ヘキサン溶液 370 ml (350 mmol) を -78°C で滴下
 し、30 分間撹拌した。次いで 2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメ
 チル [1, 3, 2] ジオキサボロラン 97 ml (480 mmol) を -78°C で
 15 滴下し、 -50°C で 2 時間撹拌した。

- 反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 300 g、次いで水 45
 0 ml を注加し、分液した。水層は酢酸エチル 300 ml で再抽出し、有機層を
 合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後
 、減圧濃縮した。得られた残渣に *n*-ヘキサン 100 ml を加えて生成した固体
 20 を濾取し、混合溶媒 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) 100 ml
 1、*n*-ヘキサン 100 ml で順次洗浄することにより、標記の化合物 33 g を
 白色粉末として得た。(収率 58%)

融点 : $142-144^\circ\text{C}$ 。

R f 値：0.38 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z)：362 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm)：1.10-1.50 (m, 21H), 1.61 (s, 6H), 4.93 (br s, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.74-7.79 (m, 2H)。

5

以下、参考化合物 6-1 の製造方法に準じて、参考化合物 6-2 を製造した。

4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)-1-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル)ベンゼン (参考化合物 6-2)

性状：白色粉末。

融点：141-144℃。

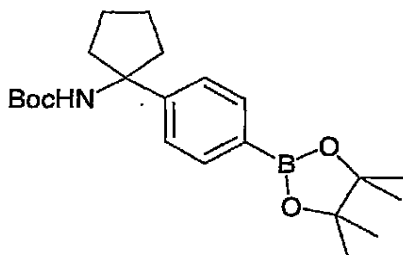
R f 値：0.55 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z)：390 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm)：0.73 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.34 (s, 12H), 1.38 (brs, 9H), 1.87-2.11 (m, 4H), 4.79 (brs, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H)。

(参考例 7)

4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル)-1-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル)ベンゼン (参考化合物 7-1) の合成



酢酸カリウム 294 mg (3.0 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライドジクロロメタン付加物(1:1) 41 mg (0.050 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン 279 mg (1.1 mmol) の 1, 4-ジオキサン 6.0 ml 溶液に、1-ブロモ-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル)ベンゼン(参考化合物 4-3) 340 mg (1.0 mmol) を加え、90℃で10時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液にトルエン 50 ml、水 25 ml を加えセライト(商品名)濾過した後、得られた濾液をトルエンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、*n*-ヘキサンを加え生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 156 mg を白色粉末として得た。(収率 40%)

融点: 154-155℃。

Rf 値: 0.40 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

マスペクトル (EI, *m/z*): 387 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.00-1.50 (m, 21H), 1.70-2.30 (m, 8H), 4.87 (brs, 1H), 7.39 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H)。

以下、参考化合物 7-1 の製造方法に準じて、参考化合物 7-2 を製造した。

4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル-1-(4, 4, 5, 5-テトラメチル[1, 3, 2]ジオキサボロラニル)ベンゼン(参考化合物 7-2)

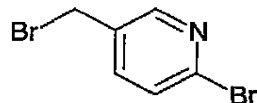
Rf 値: 0.40 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

マスペクトル (CI, *m/z*): 348 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.24-1.31 (m, 15H), 1.35 (brs, 9H), 4.51-4.65 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.61 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H)。

(参考例 8)

5 2-ブロモ-5-(ブロモメチル)ピリジン (参考化合物 8) の合成



2-ブロモ-5-メチルピリジン 12 g (70 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン 100 ml 溶液に *N*-ブロモスクシンイミド 16 g (91 mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加え、85℃で攪拌した。15分後、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加えた。更に15分後、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加え、15分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*-ヘキサン:酢酸エチル=10:1~9:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 15 g を白色粉末として得た。(収率: 89%)

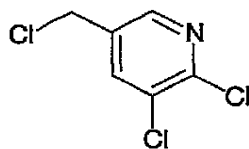
Rf 値: 0.63 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=9:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 250, 252, 254 (M^++1)。

20 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 4.42 (s, 2H), 7.49 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)。

(参考例 9)

5-クロロメチル-2, 3-ジクロロピリジン (参考化合物 9) の合成



5, 6-ジクロロ-3-ピリジンメタノール 30 g (168 mmol) のクロロホルム 250 ml 溶液に、0℃でピリジン 1.0 ml (12 mmol)、塩化チオニル 18 ml (250 mmol) をゆっくりと添加し、室温で2時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をクロロホルム/水混合溶媒に注ぎ、炭酸カリウムを加え水層のpHをアルカリ性にした。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 37 g を淡褐色油状物として得た。(収率 定量的)

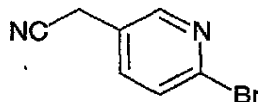
10 R f 値 : 0.80 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 (V/V))。

マスマスペクトル (CI, m/z) : 196 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 4.54-4.55 (m, 2H), 7.84-7.85 (m, 1H), 8.30-8.31 (m, 1H)。

15 (参考例 10)

2-ブロモ-5-(シアノメチル)ピリジン (参考化合物 10-1) の合成



2-ブロモ-5-ブロモメチルピリジン (参考化合物 8) 15.0 g (60.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液にシアン化カリウム 7.80 g (120 mmol) を加え、60℃でゆっくりと15分間攪拌した。次いで、シアン化カリウムが完全に溶けるまで少しずつ水を加え、60℃で15分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を酢酸エチル/飽和塩化アンモニウム水溶液に注加し、

有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝9：1～7：3（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 9. 24 g を微黄色粉末として得た。（

5 収率：61%）

R_f 値：0.15（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））。

マススペクトル（CI, *m/z*）：197, 199（M⁺+1）。

IR スペクトル（KBr, cm⁻¹）：2253。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：3.74 (s, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 8.36-8.3
10 5 (m, 1H)。

以下、参考化合物 10-1 の製造方法に準じて、参考化合物 10-2 を製造した。

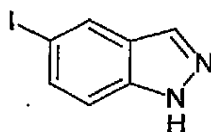
15 5-シアノメチル-2, 3-ジクロロピリジン（参考化合物 10-2）

マススペクトル（CI, *m/z*）：187（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：3.77-3.78 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.2
7-8.29 (m, 1H)。

20 （参考例 11）

5-ヨード-1*H*-インダゾール（参考化合物 11-1）の合成



5-アミノ-1*H*-インダゾール 25.0 g（188 mmol）の *N,N*-ジメチルホルムアミド 320 ml 溶液に、6*N* 塩酸 95 ml（570 mmol）を

0℃で滴下し、20分間攪拌した。次いで、亜硝酸ナトリウム13.6g(197mmol)の水75ml溶液を反応溶液の温度が10℃を超えないように滴下した。30分間攪拌後、ヨウ化カリウム32.8g(198mmol)を分割添加し、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。

- 5 反応終了後、反応溶液を水1000mlに注加し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、トルエン1500ml、500ml×2で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;*n*-ヘキサン:酢酸エチル=2:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。
- 10 得られた粗結晶に酢酸エチル50mlを加え、加熱溶解し、*n*-ヘキサン300mlを添加し、生成した固体を濾取することにより、標記の化合物5.80gを白色粉末として得た。(収率13%)

Rf値:0.45(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1(V/V))。

マススペクトル(CI, *m/z*):245($M^+ + 1$)。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル(CDCl_3 , δ ppm):7.30(ddd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.1\text{Hz}$, $J_3=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.63(dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.01(d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 8.14(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 10.17(brs, 1H)。

- 以下、参考化合物11-1の製造方法に準じて、参考化合物11-2~3を製造した。
- 20

6-ヨード-1*H*-インダゾール(参考化合物11-2)

Rf値:0.43(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1(V/V))。

マススペクトル(CI, *m/z*):245($M^+ + 1$)。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm):7.39(dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.60(dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.96(m, 1H), 8.08(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 13.14(brs, 1

H)。

4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヨード - 1 H - インダゾール (参考化合物 11 - 3)

5 R f 値 : 0.65 (酢酸エチル)。

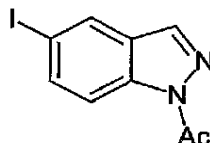
マススペクトル (CI, m/z) : 289 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.14-3.20 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 4.81 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 13.15 (brs, 1H)。

10

(参考例 12)

1 - アセチル - 5 - ヨード - 1 H - インダゾール (参考化合物 12 - 1) の合成



15 5 - ヨード - 1 H - インダゾール (参考化合物 11 - 1) 1.02 g (4.18 mmol) に酢酸 10 ml 及び無水酢酸 20 ml を加え、室温で 30 分間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 300 ml に注加し、生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 1.08 g を白色粉末として得た。(収率 90%)

20 R f 値 : 0.49 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 287 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 2.78 (s, 3H), 7.81 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.23 (ddd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, $J_3=0.7\text{Hz}$, 1H)。

以下、参考化合物 12-1 の製造方法に準じて、参考化合物 12-2 ~ 4 を製造した。

5 1-アセチル-3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヨード-1*H*-インダゾール (参考化合物 12-2)

R_f 値 : 0.31 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 402 (*M*⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.57 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 7.03 (brs, 1H),
10 7.80 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 8.19 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=0.5Hz, 1H), 8.46-8.47 (m, 1H)。

1-アセチル-5-ヨード-3-(1-メチルビニル)-1*H*-インダゾール
(参考化合物 12-3)

15 R_f 値 : 0.73 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 327 (*M*⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 2.30 (dd, J₁=1.3Hz, J₂=0.8Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.59-5.61 (m, 1H), 5.82-5.84 (m, 1H), 7.80 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 8.23-8.28 (m, 2H)。

20

1-アセチル-6-ヨード-1*H*-インダゾール (参考化合物 12-4)

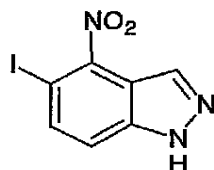
R_f 値 : 0.46 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 287 (*M*⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 2.78 (s, 3H), 7.46 (dd, J₁=8.3Hz, J₂=0.7Hz
25 z, 1H), 7.67 (dd, J₁=8.3Hz, J₂=1.3Hz, 1H), 8.07 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.89-8.90 (m, 1H)。

(参考例 1 3)

5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール (参考化合物 1 3) の合成



5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 1 1-1) 1.57 g (6.4 mmol) の濃硫酸 25 ml 溶液に、硝酸 12.5 ml を 0℃ でゆっくり滴下し、1 時間攪拌した。その後、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。

反応終了後、反応溶液を氷水 150 ml にゆっくり注加し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル 300 ml × 3 で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 0.90 g を黄色粉末として得た。(収率 48%)

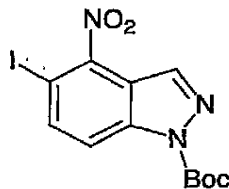
Rf 値: 0.32 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*): 290 ($M^+ + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 7.69 (dd, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=1.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 13.88 (brs, 1H)。

(参考例 1 4)

1-tert-ブトキシカルボニル-5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール (参考化合物 1 4-1) の合成



5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール (参考化合物 1 3) 898 mg

(3.11 mmol) に 4-ジメチルアミノピリジン 38.0 mg (0.31 mmol) 及びテトラヒドロフラン 18 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジ-*tert*-ブチル 1.36 g (6.23 mmol) のテトラヒドロフラン 9 ml 溶液を添加し、室温で 1 時間撹拌した。

- 5 反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.17 g を黄色粉末として得た。（収率 97%）

R_f 値：0.33（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)）。

- 10 マススペクトル（CI, *m/z*）：390 ($M^+ + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.73 (s, 9H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J₁=8.8 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J=0.7 Hz, 1H)。

- 以下、参考化合物 14-1 の製造方法に準じて、参考化合物 14-2 ~ 3 を製造した。
- 15

1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1*H*-インダゾール（参考化合物 14-2）

R_f 値：0.51（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)）。

- 20 マススペクトル（CI, *m/z*）：403 ($M^+ + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.73 (s, 9H), 4.05 (s, 3H), 7.32 (dd, J₁=8.9 Hz, J₂=1.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J₁=8.9 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, J₁=1.7 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H)。

- 25 1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ホルミル-5-ヨード-1*H*-インダゾール（参考化合物 14-3）

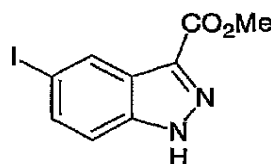
R_f 値 : 0.54 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 373 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.76 (s, 9H), 7.85 (dd, J₁=9.0Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 7.96 (dd, J₁=9.0Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.71 (dd, J₁=1.7Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)。

(参考例 15)

5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (参考化合物 15) の合成



5-ヨードイサチン 17.5 g (64.1 mmol) に水酸化ナトリウム 2.72 g (68.0 mmol) の水 120 ml 溶液を加え、室温で 15 分間撹拌した。次いで、亜硝酸ナトリウム 4.96 g (71.9 mmol) の水 20 ml 溶液を 0℃ で加え、濃硫酸 12.2 g (124 mmol) の水 120 ml 溶液を反応溶液の温度が 10℃ を超えないように滴下した。30 分間撹拌後、無水塩化スズ (II) 30.8 g (162 mmol) の濃塩酸 60 ml 溶液を反応溶液の温度が 10℃ を超えないように滴下した。滴下終了後、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させ、2 時間撹拌した。

その後、生成した固体を濾取した。得られた粗結晶 22.9 g にメタノール 300 ml 及び濃硫酸 1 ml を加え、加熱還流条件で 10 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、水 500 ml に注加した。混合溶液を水酸化ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルム 1000 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

一（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶に酢酸エチル 50 ml を加え、加熱溶解し、*n*-ヘキサン 300 ml を添加し、生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 4.93 g を茶色粉末として得た。（収率 26%）

5 R_f 値：0.44（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

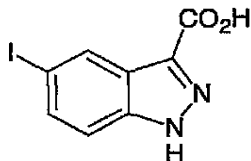
マススペクトル（CI, *m/z*）：303（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：4.06 (s, 3H), 7.38 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=0.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 8.64 (dd, J₁=1.5Hz, J₂=0.6Hz, 1H), 10.70 (brs, 1H)。

10

（参考例 16）

3-カルボキシ-5-ヨード-1*H*-インダゾール（参考化合物 16）の合成



5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1*H*-インダゾール（参考化合物 15）
 15) 328 mg (1.09 mmol) にテトラヒドロフラン 10 ml、メタノール 2 ml 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 8 ml を加え、75℃で4時間攪拌した。

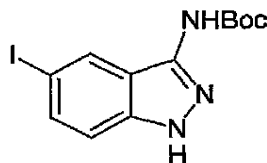
反応終了後、反応溶液に濃塩酸を加え、pHを1に調整し、減圧濃縮した。得られた残渣に水 50 ml を加え、生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 189 mg を黄色粉末として得た。（収率 60%）
 20

マススペクトル（CI, *m/z*）：289（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：7.52 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.7Hz, 1H), 13.11 (brs, 1H), 13.94 (brs, 1H)。

(参考例 17)

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヨード-1H-インダゾールの合成 (参考化合物 17) の合成



5 3-カルボキシ-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 16) 180 mg (0.62 mmol) の tert-ブタノール 5 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリエチルアミン 140 mg (1.4 mmol) の tert-ブタノール 1 ml 溶液及びアジ化ジフェニルホスホリル 260 mg (0.95 mmol) の tert-ブタノール 1 ml 溶液を加え、加熱還流条件で 7 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml に注加し、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 33 mg を黄色粉末として得た。(収率 15%)

Rf 値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (EI, m/z) : 359 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.54 (s, 9H), 6.91 (brs, 1H), 7.16 (dd, J1 = 8.8 Hz, J2 = 0.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J1 = 8.8 Hz, J2 = 1.7 Hz, 1H), 8.36-8.37 (m, 1H), 9.47 (brs, 1H)。

(参考例 18)

3-ヒドロキシメチル-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 18)

の合成



5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1*H*-インダゾール（参考化合物15）
 2.41 g (7.89 mmol) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液に、アル
 5 ギン気流下撹拌しながら 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウム／トルエン溶液 3
 2 ml (32.0 mmol) を -78℃ で滴下した。 -78℃ で 30 分間撹拌後
 、 0℃ で 2.5 時間撹拌した。

反応終了後、0℃ で反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加え、
 次いで酢酸エチル 300 ml を加え、セライト濾過した。濾液を無水硫酸マグネ
 10 シウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 2.31 g を黄色
 粉末として得た。（収率 定量的）

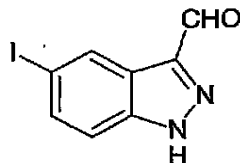
R_f 値：0.25（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1：1（V/V））。

マススペクトル（CI, *m/z*）：275（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（DMSO-*d*₆, δ ppm）：4.75 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 5.26 (t, *J*=5.8 Hz
 15 , 1H), 7.35 (dd, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=0.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=1.7 Hz, 1H), 8.25 (dd,
*J*₁=1.7 Hz, *J*₂=0.7 Hz, 1H), 12.93 (brs, 1H)。

（参考例 19）

3-ホルミル-5-ヨード-1*H*-インダゾール（参考化合物19）の合成



20

3-ヒドロキシメチル-5-ヨード-1*H*-インダゾール（参考化合物18）

2. 31 g (8.43 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml、ジクロロメタン 50 ml 溶液に二酸化マンガン 6.94 g (79.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

- 5 反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.84 g を茶色粉末として得た。（収率 80%）

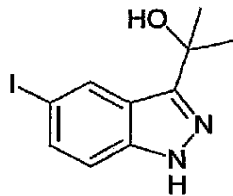
R_f 値：0.57（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

マススペクトル（CI, *m/z*）：273（M⁺+1）。

- 10 ¹H-NMR スペクトル（DMSO-*d*₆, δ ppm）：7.58 (dd, J₁=8.8 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J₁=8.8 Hz, J₂=1.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, J₁=1.7 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H), 14.30 (brs, 1H)。

（参考例 20）

- 15 3-（1-ヒドロキシ-1-メチルエチル）-5-ヨード-1*H*-インダゾール（参考化合物 20）の合成



- 5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1*H*-インダゾール（参考化合物 15）300 mg (0.99 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら 0.96 M 臭化メチルマグネシウム／テトラヒドロフラン溶液 8.1 ml (7.8 mmol) を 0℃ で加え、室温で 5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に 0℃ で飽和塩化アンモニア水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物220mgを黄色粉末として得た。（収率74%）

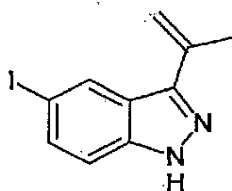
5 Rf値：0.32（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

マスペクトル（CI，*m/z*）：303（*M*⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-*d*₆， δ ppm）：1.56(s, 6H), 5.27(s, 1H), 7.33(d, J=8.8Hz, 1H), 7.53(dd, J1=8.8Hz, J2=1.6Hz, 1H), 8.39(d, J=1.6Hz, 1H), 12.77(brs, 1H)。

10 （参考例21）

5-ヨード-3-(1-メチルビニル)-1*H*-インダゾール（参考化合物21）の合成



3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-ヨード-1*H*-インダゾール（参考化合物20）115mg（0.381mmol）に4*N*塩化水素／1，
15 4-ジオキサン溶液6mlを加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で4時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝6：1（V/V））に
20 付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物37.0mgを黄色粉末として得た。（収率34%）

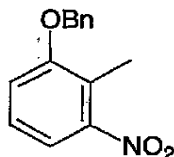
Rf値：0.37（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））。

マスペクトル（CI，*m/z*）：285（*M*⁺+1）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 2.30 (dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 3H), 5.41–5.44 (m, 1H), 5.72–5.74 (m, 1H), 7.26 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 9.90 (brs, 1H)。

5 (参考例 2 2)

2-ベンジルオキシ-6-ニトロトルエン (参考化合物 2 2-1) の合成



2-メチル-3-ニトロフェノール 30.6 g (200 mmol) に炭酸カリウム 41.5 g (300 mmol) 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド 200 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら臭化ベンジル 23.8 ml (200 mmol) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 1000 ml に注加し、トルエン 800 ml、500 ml で 2 回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 49.3 g を黄色粉末として得た。(収率 定量的)

R_f 値 : 0.48 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 244 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 2.42 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.08–7.11 (m, 1H), 7.21–7.27 (m, 1H), 7.32–7.44 (m, 6H)。

20

以下、参考例 2 2-1 の製造方法に準じて参考化合物 2 2-2 ~ 3 を製造した。

2-エトキシ-6-ニトロトルエン (参考化合物 2 2-2)

R f 値 : 0.55 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (C I, *m/z*) : 182 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.46 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.08 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H) 。

5

6-ニトロ-3-*n*-プロポキシトルエン (参考化合物 22-3)

R f 値 : 0.62 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) 。

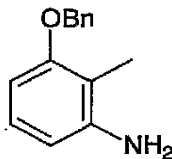
マススペクトル (C I, *m/z*) : 196 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.07 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H),

10 2.37 (s, 3H), 3.97 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H) 。

(参考例 23)

3-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (参考化合物 23) の合成



15

2-ベンジルオキシ-6-ニトロトルエン (参考化合物 22-1) 49.3 g (203 mmol) のメタノール 400 ml、酢酸 200 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら、0℃で亜鉛 52.3 g (800 mmol) を分割添加し、1時間撹拌した。

20 反応終了後、反応溶液を水 1600 ml に注加し、酢酸エチル 1500 ml で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 44.0 g を褐色油状物として得た。(収率 定量的)

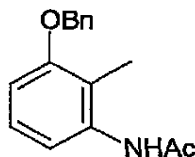
R f 値 : 0.22 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (E I, m/z) : 213 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 2.11 (s, 3H), 3.64 (brs, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.36-6.39 (m, 1H), 6.41 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H)。

5 (参考例 24)

3-ベンジルオキシ-2-メチルアセトアニリド (参考化合物 24-1) の合成



3-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (参考化合物 23) 44.0 g (206 mmol) の酢酸エチル 400 ml 溶液に、無水酢酸 28.3 ml (299 mmol) を加え、加熱還流条件で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をヘキサン 2000 ml に注加した。生成した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物 44.9 g を白色粉末として得た。(収率 85%)

15 Rf 値 : 0.24 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 256 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.87 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.09 (dd, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H), 9.31 (brs, 1H)。

20

以下、参考化合物 24-1 の製造方法に準じて参考化合物 24-2 ~ 4 を製造した。

3-メトキシ-2-メチルアセトアニリド (参考化合物 24-2)

R f 値 : 0.20 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 180 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 9.29 (brs, 1H)。

5

3-エトキシ-2-メチルアセトアニリド (参考化合物 24-3)

R f 値 : 0.10 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 194 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.42 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.02 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.13 (dd, $J_1=8.1\text{Hz}$, $J_2=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)。

10

2-メチル-3-*n*-プロポキシアセトアニリド (参考化合物 24-4)

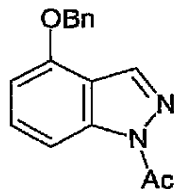
R f 値 : 0.33 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

15 マススペクトル (CI, m/z) : 208 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.00 (t, 7.4Hz, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 3.91 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 9.28 (brs, 1H)。

20 (参考例 25)

1-アセチル-4-ベンジルオキシ-1*H*-インダゾール (参考化合物 25-1) の合成



3-ベンジルオキシ-2-メチルアセトアニリド (参考化合物 24-1) 25.

5 g (100 mmol) に臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム 1.61 g (4.99 mmol)、酢酸カリウム 19.6 g (200 mmol) 及び酢酸エチル 450 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら無水酢酸 28.4 ml (300 mmol)、亜硝酸イソアミル 26.8 ml (200 mmol) を添加し、加熱還流条件で9時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 500 ml に注加し、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=50：1～20：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 17.7 g を黄色粉末として得た。（収率 66%）

Rf 値：0.41（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=4：1（V/V））。

マススペクトル（CI, m/z）：267（M⁺ + 1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：2.78 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.34-7.50 (m, 6H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.24 (d, J=1.0 Hz, 1H)。

以下、参考化合物 25-1 の製造方法に準じて参考化合物 25-2～4 を製造した。

20 1-アセチル-4-メトキシ-1*H*-インダゾール（参考化合物 25-2）

Rf 値：0.53（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1（V/V））。

マススペクトル（CI, m/z）：191（M⁺ + 1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：2.78 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J1=8.3 Hz, J2=8.1 Hz, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.20 (d, J=0.7 Hz, 1H)。

25

1-アセチル-4-エトキシ-1*H*-インダゾール（参考化合物 25-3）

R f 値 : 0.55 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 205 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.50 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.21 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.99 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

1-アセチル-4-*n*-プロポキシ-1*H*-インダゾール (参考化合物 25-4)

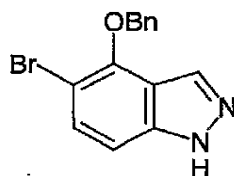
R f 値 : 0.54 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

10 マスペクトル (CI, *m/z*) : 219 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.10 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 4.10 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.20 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

15 (参考例 26)

4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1*H*-インダゾール (参考化合物 26-1) の合成



1-アセチル-4-ベンジルオキシ-1*H*-インダゾール (参考化合物 25-1) 17.7 g (66.5 mmol) のテトラヒドロフラン 330 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら、0℃で*N*-プロモコハク酸イミド 13.0 g (73.0 mmol) を加え、30分間撹拌し、室温で15時間撹拌した。

その後、反応溶液にメタノール 300 ml、1*N*水酸化ナトリウム水溶液 130 ml を加え、室温で30分間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を1 N塩酸水溶液で中和し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル500 mlで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=6：1～4：1（V/V））に付し、目的物を
5 含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物13.6 gを微橙色粉末として得た。（収率67%）

Rf値：0.25（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1（V/V））。

マススペクトル（EI, *m/z*）：302, 304 (M^+)。

10 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm)：5.40(s, 2H), 7.10(dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.44(m, 3H), 7.49-7.55(m, 3H), 8.06(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 10.14(brs, 1H)。

以下、参考化合物26-1の製造方法に準じて参考化合物26-2～5を製造した。

15

5-ブロモ-4-メトキシ-1*H*-インダゾール（参考化合物26-2）

Rf値：0.17（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1（V/V））。

マススペクトル（EI, *m/z*）：226, 228 (M^+)。

20 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm)：4.25(s, 3H), 7.06(dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.23(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 10.09(brs, 1H)。

5-ブロモ-4-エトキシ-1*H*-インダゾール（参考化合物26-3）

Rf値：0.30（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1（V/V））。

マススペクトル（CI, *m/z*）：241, 243 (M^++1)。

25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm)：1.52(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 4.46(q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.06(dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.14(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 10

. 11 (brs, 1H)。

5-ブロモ-4-*n*-プロポキシ-1*H*-インダゾール (参考化合物 26-4)

5 R f 値 : 0.28 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 255, 257 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.14 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.86-1.99 (m, 2H), 4.37 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.05 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 10.17 (brs, 1H)。

10

5-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (参考化合物 26-5)

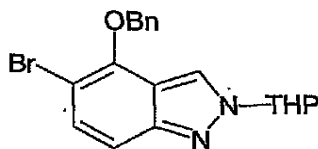
R f 値 : 0.51 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (EI, *m/z*) : 296, 298 (M^+)。

15 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.60-1.84 (m, 3H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.98-4.16 (m, 1H), 5.63-5.70 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.07 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H)。

(参考例 27)

20 4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 27-1) の合成



4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1*H*-インダゾール (参考化合物 26-1)
) 13.6 g (44.9 mmol) にピリジニウム *p*-トルエンスルホナート

3. 39 g (13.5 mmol)、塩化メチレン450 mlを加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら、0℃で3,4-ジヒドロ-2H-ピラン12.3 ml (13.5 mmol)を添加し、30分間撹拌した。その後、室温で3時間撹拌した。

- 5 反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液300 mlに注加し、分液した。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝6：1（V/V））に付し、高極性（*R*_f値：0.36（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V）））の画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物15.5 gを橙色油状物として得た。（収率89%）

*R*_f値：0.36（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

マススペクトル（EI, *m/z*）：386, 388 (*M*⁺)。

- 15 ¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：1.66-1.80 (m, 3H), 2.02-2.23 (m, 3H), 3.73-3.81 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.60-5.64 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.51-7.54 (m, 2H), 8.07 (s, 1H)。

以下、参考例27-1の製造方法に準じて参考化合物27-2～8を製造した。

20

5-ヨード-4-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール（参考化合物27-2）

*R*_f値：0.37（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

マススペクトル（CI, *m/z*）：374 (*M*⁺ + 1)。

- 25 ¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：1.67-1.83 (m, 3H), 2.04-2.30 (m, 3H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 5.69-5.73 (m, 1H), 7.66 (dd, *J*₁=9.0 Hz, *J*₂=1.0 Hz, 1H)

), 7.88 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)。

5-ヨード-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 27-3)

5 R f 値 : 0.39 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (EI, m/z) : 328 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.64-1.80 (m, 3H), 2.02-2.25 (m, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 5.63-5.68 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 8.06-8.08 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)。

10

5-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 27-4)

R f 値 : 0.34 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 248 ($M^+ + 1$)。

15 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.64-1.91 (m, 3H), 2.00-2.22 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 7.77 (ddd, $J_1=9.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, $J_3=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J_1=9.5\text{Hz}$, $J_2=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.75 (dd, $J_1=2.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H)。

20 5-ヨード-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]-2*H*-インダゾール (参考化合物 27-5)

マススペクトル (EI, m/z) : 456 (M^+)。

25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.26-1.82 (m, 9H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.25-2.53 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.48-3.91 (m, 6H), 4.55-4.61 (m, 1H), 5.58-5.84 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H)。

5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ホルミル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 27-6)

Rf 値: 0.63 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル: = 1:1 (V/V))。

5 マススペクトル (CI, *m/z*): 361 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 0.30 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.50-2.30 (m, 6H), 3.70-3.85 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)。

10 5-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-メチルカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 27-7)

性状: 白色粉末。

Rf 値: 0.37 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

15 マススペクトル (CI, *m/z*): 375 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 0.32 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.62-1.82 (m, 3H), 2.00-2.13 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 5.65-5.73 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.67 (s, 1H)。

20 5-ブロモ-4-メトキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 27-8)

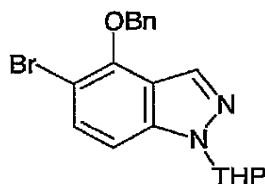
Rf 値: 0.27 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マススペクトル (EI, *m/z*): 310, 312 (M^+)。

25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.68-1.81 (m, 3H), 2.04-2.29 (m, 3H), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.08-4.36 (m, 4H), 5.63-5.68 (m, 1H), 7.31 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)。

(参考例 28)

4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (参考化合物 28-1) の合成



5

参考例 27-1 の合成において、低極性 (R_f 値 : 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))) の画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.18 g を黄色油状物として得た。(収率 7%)

R_f 値 : 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

10 マススペクトル (EI, m/z) : 386, 388 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.66-1.79 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.49-2.55 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 7.20 (dd, J₁=8.9Hz, J₂=0.9Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.49-7.60 (m, 3H), 7.99 (d, J=0.9 Hz, 1H)。

15

以下、参考例 28-1 の製造方法に準じて参考化合物 28-2 ~ 4 を製造した。

5-ブロモ-4-エトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-
20 インダゾール (参考化合物 28-2)

R_f 値 : 0.60 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (EI, m/z) : 324, 326 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.50 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.65-1.84 (m, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.47-2.55 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.42 (q, J

=6.9Hz, 2H), 5.60-5.68 (m, 1H), 7.15 (dd, J=8.8Hz, J=1.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.0Hz, 1H)。

5 5-ブロモ-4-n-プロポキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (参考化合物 28-3)

Rf 値: 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マスペクトル (EI, m/z): 338, 340 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.12 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.56-1.81 (m, 3H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.99-4.04
10 (m, 1H), 4.33 (t, J=6.6Hz, 2H), 5.63-5.68 (m, 1H), 7.15 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=0.7Hz, 1H)。

4-ベンジルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (参考化合物 28-4)

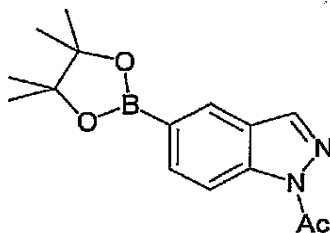
15 Rf 値: 0.70 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マスペクトル (EI, m/z): 308 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.56-1.83 (m, 3H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.45-2.64 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.65-5.73 (m, 1H), 6.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.16 (dd, J1=7.6Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.23-7.50 (m, 6H), 8.13 (d, J=0.7Hz, 1H)。
20

(参考例 29)

1-アセチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル[1, 3, 2]ジオキサボロラニル)-1H-インダゾール (参考化合物 29-1) の合成



1-アセチル-5-ヨード-1*H*-インダゾール（参考化合物12-1）1.1 g（3.8 mmol）にジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 270 mg（0.38 mmol）、1,4-ジオキサン18 mlを加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン1.7 ml（12 mmol）、トリエチルアミン1.6 ml（12 mmol）を添加し、80℃で1時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水50 mlに注加し、酢酸エチル200 mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物0.70 gを黄色粉末として得た。（収率64%）

R_f 値：0.41（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））。

15 マススペクトル（CI, *m/z*）：287（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：1.37(s, 12H), 2.79(s, 3H), 7.98(dd, J₁=8.3Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 8.12(d, J=0.7Hz, 1H), 8.22-8.24(m, 1H), 8.42(ddd, J₁=8.3Hz, J₂=1.0Hz, J₃=0.7Hz, 1H)。

20 以下、参考例29-1の製造方法に準じて参考化合物29-2～6を製造した。

2-（テトラヒドロピラン-2-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチ

ル [1 , 3 , 2] ジオキサボロラニル) - 2 H-インダゾール (参考化合物 2 9 - 2)

R f 値 : 0.29 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (E I , *m/z*) : 328 (M⁺) 。

5 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃ , δ ppm) : 1.36 (s, 12H) , 1.63-1.84 (m, 3H) , 2.03-2.27 (m, 3H) , 3.74-3.83 (m, 1H) , 4.08-4.16 (m, 1H) , 5.65-5.70 (m, 1H) , 7.62-7.71 (m, 2H) , 8.18 (s, 1H) , 8.24-8.25 (m, 1H) 。

4-ベンジルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4 , 5, 5-テトラメチル [1 , 3 , 2] ジオキサボロラニル) - 1 H-インダゾール (参考化合物 2 9 - 3)

R f 値 : 0.31 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (C I , *m/z*) : 435 (M⁺ + 1) 。

15 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃ , δ ppm) : 1.36 (s, 12H) , 1.65-1.79 (m, 3H) , 2.02-2.18 (m, 2H) , 2.49-2.63 (m, 1H) , 3.70-3.79 (m, 1H) , 4.01-4.07 (m, 1H) , 5.37 (s, 2H) , 5.66-5.71 (m, 1H) , 7.24 (dd, J1=8.4Hz, J2=0.7Hz, 1H) , 7.29-7.41 (m, 3H) , 7.57-7.62 (m, 2H) , 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.09 (d, J=0.7Hz, 1H) 。

4-エトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1 , 3 , 2] ジオキサボロラニル) - 1 H-インダゾール (参考化合物 2 9 - 4)

R f 値 : 0.32 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (C I , *m/z*) : 373 (M⁺ + 1) 。

25 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃ , δ ppm) : 1.36 (s, 12H) , 1.45 (t, J=7.1Hz, 3H) , 1.57-1.79 (m, 3H) , 2.02-2.17 (m, 2H) , 2.50-2.62 (m, 1H) , 3.69-3.78 (m, 1H) , 4.00-4.06 (m, 1H) , 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) , 5.62-5.70 (m, 1H) , 7.21 (dd, J1=8.4Hz, J2=0.9Hz, 1H) , 7.67

(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H)。

4-*n*-プロポキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル[1, 3, 2]ジオキサボロラニル)-1*H*-インダゾール (参考化合物 29-5)

Rf 値: 0.31 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 387 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.10 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.36 (s, 12H), 1.64-1.79 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.29 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 5.64-5.69 (m, 1H), 7.18 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H)。

4-シクロプロピルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル[1, 3, 2]ジオキサボロラニル)-1*H*-インダゾール (参考化合物 29-6)

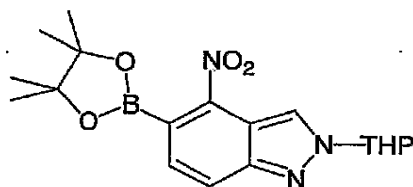
Rf 値: 0.44 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 385 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 0.68-0.73 (m, 2H), 0.90-0.95 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.65-1.83 (m, 3H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 5.65-5.73 (m, 1H), 7.17 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

(参考例 30)

4-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル[1, 3, 2]ジオキサボロラニル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 30-1) の合成



5-ヨード-4-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 27-2) 2.68 g (7.18 mmol) に 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン パラジウム(II) クロライド ジクロロメタン付加物 (1:1) 1.43 g (1.75 mmol)、酢酸カリウム 2.13 g (21.7 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン 2.75 g (10.8 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド 100 ml を加え、アルゴン気流下 80℃ で 2.5 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 400 ml に注加し、トルエン 500 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 717 mg を黄色粉末として得た。(収率 27%)

Rf 値: 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 374 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.46 (s, 12H), 1.67-1.83 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 5.72-5.76 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J1=8.5 Hz, J2=0.7 Hz, 1H), 8.77 (d, J=0.7 Hz, 1H)。

以下、参考例 30-1 の製造方法に準じて参考化合物 30-2 ~ 4 を製造した。

2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) - 4 - [2 - (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル] - 5 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル) - 2 H-インダゾール (参考化合物 30-2)

R f 値: 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

5 マススペクトル (E I, m/z) : 456 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.36 (s, 12H), 1.39-1.80 (m, 9H), 2.00-2.22 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.52-3.78 (m, 5H), 3.92-4.08 (m, 2H), 4.55-4.59 (m, 1H), 5.66-5.71 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.18 (s, 1H)。

10

4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル)-2 H-インダゾール (参考化合物 30-3)

R f 値: 0.37 (トルエン: 酢酸エチル = 19 : 1 (V/V))。

15 マススペクトル (E I, m/z) : 434 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.31 (s, 12H), 1.53-1.80 (m, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.71-5.76 (m, 1H), 7.25 (dd, J1=8.8Hz, J2=1.0Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.66-7.71 (m, 2H), 8.79-8.80 (m, 1H)。

20

4-メトキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル)-2 H-インダゾール (参考化合物 30-4)

R f 値: 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

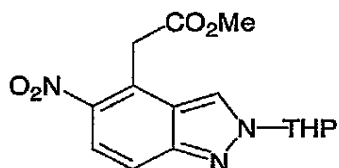
25 マススペクトル (E I, m/z) : 358 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.36 (s, 12H), 1.66-1.77 (m, 3H), 2.03-2.

28 (m, 3H), 3.74-3.85 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 4H), 5.63-5.67 (m, 1H), 7.36 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)。

(参考例 31)

- 5 4-メトキシカルボニルメチル-5-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 31) の合成



- カリウム *tert*-ブトキシド 33.7 g (300 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド 100 ml 溶液に 5-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 27-4) 24.6 g (100 mmol) とクロロ酢酸メチル 10.5 ml (120 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド 400 ml 溶液を -40°C で 50 分かけて滴下し、 -40°C で 30 分間撹拌した。

- 15 反応終了後、反応溶液を室温に戻して 1N 塩酸で中和後、水 4000 ml を添加した。生成した固体を濾取後、水 500 ml、メタノール 400 ml、ジエチルエーテル 300 ml で順次洗浄することにより標記の化合物 50.4 g を淡黄色粉末として得た。(収率 79%)

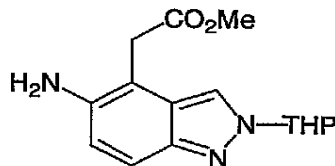
Rf 値: 0.21 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 320 ($M^+ + 1$)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.68-1.81 (m, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.67-5.72 (m, 1H), 7.71 (dd, $J_1=9.3\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H)。

(参考例 3 2)

5-アミノ-4-メトキシカルボニルメチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 3 2)



5 4-メトキシカルボニルメチル-5-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 3 1) 2.88 g (9.02 mmol) にテトラヒドロフラン 50 ml、メタノール 20 ml を加え、5%パラジウム-炭素 (含水) 4.40 g の酢酸エチル 20 ml 懸濁液を添加し、水素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。

10 反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、標記の化合物 2.52 g を褐色油状物として得た。(収率 97%)

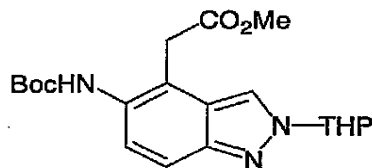
Rf 値: 0.19 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

マススペクトル (EI, m/z): 289 (M⁺)。

15 ¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.54-1.78 (m, 3H), 1.92-2.01 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 3H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.79 (brs, 2H), 5.56-5.61 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J1=9.0 Hz, J2=1.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.0 Hz, 1H)。

(参考例 3 3)

20 5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシカルボニルメチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (参考化合物 3 3) の合成



5-アミノ-4-メトキシカルボニルメチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(参考化合物32) 17 g (60 mmol) のテトラヒドロフラン 75 ml 溶液にアルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジ-tert-ブチル 15 g (69 mmol) を添加後、加熱還流条件で1.5時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液 75 ml を添加し、酢酸エチル 250 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣にn-ヘキサンを添加し、生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 16 g を微褐色粉末として得た。(収率 69%)

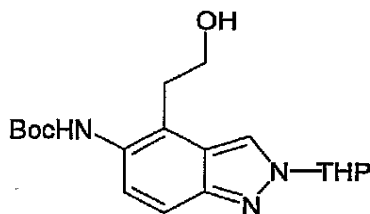
Rf 値: 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

マススペクトル (EI, m/z): 389 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.44 (s, 9H), 1.53-1.83 (m, 3H), 1.92-2.29 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.94-4.04 (m, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 7.14 (dd, J₁=9.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.63 (brs, 1H)。

(参考例 34)

5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(参考化合物34)の合成



5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシカルボニルメチル-
2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール(参考化合物33)
12g(30mmol)のメタノール100ml溶液に、水浴下で撹拌しながら
5 水素化ホウ素ナトリウム3.4g(90mmol)を分割添加し、水浴下で2
時間撹拌した。更に水素化ホウ素ナトリウム1.1g(30mmol)を分割添
加し、水浴下で2時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液300mlにゆっくり注
加し、酢酸エチル500mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶
10 液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた
残渣をジエチルエーテル/n-ヘキサンで再結晶することにより、標記の化合物
10gを白色粉末として得た。(収率95%)

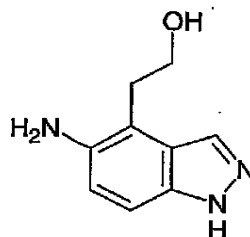
Rf値:0.17(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1(V/V))。

マススペクトル(EI, m/z):361(M⁺)。

15 ¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):1.45(s, 9H), 1.54-1.82(m, 3H), 1.91-2
.30(m, 3H), 2.95(t, J=6.7Hz, 2H), 3.57-3.76(m, 2H), 3.97-4.02(m, 1H), 4.91-4.94(m,
1H), 5.67-5.72(m, 1H), 7.21(d, J=9.3Hz, 1H), 7.40(d, J=9.3Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.55
(brs, 1H)。

20 (参考例35)

5-アミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール 2塩酸塩
(参考化合物35)の合成



- 5-tert-butoxycarbonyl-L-tryptophan (2-(2-aminoethyl)-2H-indole-5-carboxylic acid tert-butyl ester) 16 g (43 mmol) of ethanol 100 ml solution at room temperature with about 4.2 N hydrochloric acid/ethanol 200 ml solution was added, and stirred at room temperature for 2 hours.

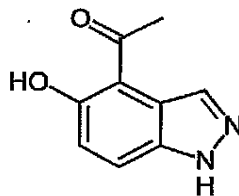
After reaction completion, diethyl ether 200 ml was added to the reaction solution, and the solid generated was filtered off. The compound 9.6 g was obtained as a white powder. (Yield 89%)

Mass spectrum (CI, m/z): 178 ($M^+ + 1$).

- 10 $^1\text{H-NMR}$ spectrum (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.22 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 3.75 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J_1=8.8\text{ Hz}$, $J_2=1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 10.25 (brs, 3H).

(Reference Example 36)

- 15 5-hydroxy-4-methyl-L-tryptophan (5-hydroxy-L-tryptophan) (Reference Compound 36) synthesis



- 5-methoxy-L-tryptophan (A. E. Bartsch et al. Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, 1063 (1984)) 10 g (

67 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン 200 ml 溶液に、アルゴン気流下室温で塩化アルミニウム 30 g (220 mmol) を加え、30 分間撹拌した。次いで室温で塩化アセチル 12 ml (170 mmol) を加え、60℃で 2.5 時間撹拌した。

- 5 反応終了後、反応溶液を放冷し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで洗浄することにより、標記の化合物 3.6 g を黄色粉末として得た。(収率 30%)

- 10 融点: 188-191℃。

Rf 値: 0.14 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

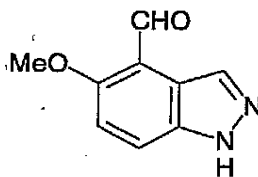
マススペクトル (CI, *m/z*): 177 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.79 (s, 3H), 7.05 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 12.61 (brs, 1H), 13.38 (brs, 1H)

- 15 。

(参考例 37)

4-ホルミル-5-メトキシ-1*H*-インダゾール (参考化合物 37) の合成



- 20 5-メトキシ-1*H*-インダゾール 25.0 g (169 mmol) の塩化メチレン 500 ml 溶液に、アルゴン気流下塩化アルミニウム 45.0 g (337 mmol) を加え、室温下 30 分間撹拌した。-10℃に冷却し、ジクロロメチルメチルエーテル 17.5 ml (193 mmol) を 20 分間かけて滴下し、0℃で 2 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に0℃でメタノール：水＝1：1（V/V）の混合溶液300mlをゆっくりと注加し、生成した固体を濾取した。濾取物をクロロホルム洗浄した後、得られた固体にクロロホルム300ml、メタノール150ml、飽和重曹水溶液150mlを加え、1時間室温下撹拌した。得られた混合溶液をクロロホルム：メタノール＝2：1（V/V）の混合溶媒150mlで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。生成した固体にクロロホルムを加え超音波処理した後、濾取、クロロホルムで洗浄することにより、標記の化合物7、20gを緑色粉末として得た。（収率24%）

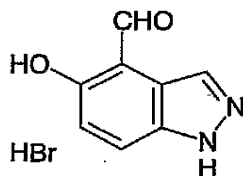
R_f値：0.50（酢酸エチル）。

10 マススペクトル（CI，m/z）：177（M⁺ + 1）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆，δ ppm）：4.00（s，3H），7.40（d，J=9.0Hz，1H），7.93（dd，J₁=9.0Hz，J₂=1.0Hz，1H），8.43（d，J=1.0Hz，1H），10.57（s，1H），13.32（brs，1H）。

（参考例38）

15 4-ホルミル-5-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール 1臭化水素酸塩（参考化合物38）の合成



4-ホルミル-5-メトキシ-1*H*-インダゾール（参考化合物37）10.1g（57.3mmol）の塩化メチレン50ml溶液に、三臭化ホウ素25.0g（100mmol）の塩化メチレン50ml溶液を加え、室温で2時間撹拌した。その後、1.0M三臭化ホウ素／塩化メチレン溶液50.0mlを追加し、室温で7時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を0℃に冷却し、メタノールをゆっくりと加えた。減圧濃縮後、ジエチルエーテル：メタノール＝9：1（V/V）の混合溶媒を加え、

生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 11.2 g を灰白色粉末として得た。(収率 81%)

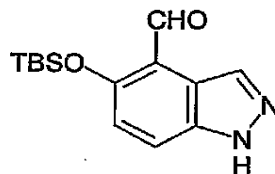
R_f 値: 0.35 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 10:1:0.1 (V/V/V))。

5 マススペクトル (CI, m/z): 163 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 7.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J₁=9.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J=1.0 Hz, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.66 (brs, 2H)。

(参考例 39)

10 5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ホルミル-1H-インダゾール (参考化合物 39-1) の合成



4-ホルミル-5-ヒドロキシ-1H-インダゾール 1 臭化水素酸塩 (参考化合物 38) 955 mg (3.93 mmol) のテトラヒドロフラン 15 ml 溶
 15 液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 1.50 ml (8.61 mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド 700 mg (4.64 mmol) を 0℃ で加え、室温で 15 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリ
 20 カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 ~ 1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 964 mg を白色固体として得た。(収率 88%)

R_f 値: 0.45 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 277 (M⁺ + 1)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 0.31 (s, 6H), 1.06 (s, 9H), 7.11 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.63 (s, 1H)。

以下、参考化合物 39-1 の製造方法に準じて、参考化合物 39-2 を製造した。

5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メチルカルボニル-1*H*-インダゾール (参考化合物 39-2)

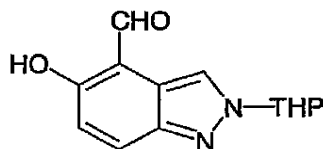
Rf 値 : 0.28 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

10 マススペクトル (CI, m/z) : 291 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 0.35 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 2.73 (s, 3H), 7.28 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J_1=9.4\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H)。

(参考例 40)

15 4-ホルミル-5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 40-1) の合成



5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ホルミル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール (参考化合物 27-6) 10.1 g (28.0 mmol) のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に、1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 34.0 ml (34.0 mmol) を 0℃ で加え、0℃ で 1.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝6：1～3：2（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物4.5gを黄色泡状物として得た。（収率65%）

Rf値：0.10（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））。

5 マススペクトル（CI, *m/z*）：247（ $M^+ + 1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 , δ ppm）：1.60-1.90 (m, 3H), 1.97-2.30 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 5.60-5.75 (m, 1H), 7.00 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J_1=9.3\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 10.25 (s, 1H), 12.10 (brs, 1H)。

10 以下、参考化合物40-1の製造方法に準じて、参考化合物40-2を製造した。

5-ヒドロキシ-4-メチルカルボニル-2-（テトラヒドロピラン-2-イル）-2*H*-インダゾール（参考化合物40-2）

15 性状：黄色粉末。

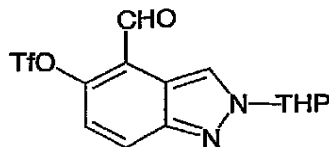
Rf値：0.28（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

マススペクトル（CI, *m/z*）：261（ $M^+ + 1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 , δ ppm）：1.62-1.84 (m, 3H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.71-3.82 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 5.62-5.67 (m, 1H), 7.01 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J_1=9.4\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 14.09 (s, 1H)。

（参考例41）

4-ホルミル-2-（テトラヒドロピラン-2-イル）-5-トリフルオロメ
25 タンスルホニルオキシ-2*H*-インダゾール（参考化合物41-1）の合成



4-ホルミル-5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2
H-インダゾール (参考化合物 40-1) 4.50 g (18.3 mmol) の塩
化メチレン 100 ml 溶液に、アルゴン気流下 N-フェニルビス (トリフルオロ
5 メタンスルホンイミド) 9.80 g (27.4 mmol)、トリエチルアミン 1
5.0 ml (108 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸
マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィ (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1~4:1 (V/V)
10) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 6.00
g を白色粉末として得た。(収率 87%)

Rf 値: 0.30 (n-ヘキサン:酢酸エチル:=4:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 379 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.60-1.90 (m, 3H), 2.00-2.14 (m, 1H), 2.1
15 5-2.30 (m, 2H), 3.74-3.87 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 7.30 (d, J=9.3
Hz, 1H), 8.12 (dd, J1=9.3 Hz, J2=1.0 Hz, 1H), 8.96 (d, J=1.0 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H)。

以下、参考化合物 41-1 の製造方法に準じて、参考化合物 41-2 を製造し
た。

20

4-メチルカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(トリ
フルオロメタンスルホニルオキシ)-2H-インダゾール (参考化合物 41-2
)

性状: 淡黄色油状物。

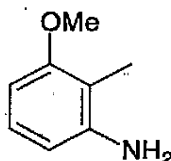
R f 値 : 0.74 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (C I, *m/z*) : 393 (M⁺ + 1) 。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.65-1.87 (m, 3H), 1.97-2.29 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.74-3.85 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.26 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.96 (dd, J1=9.3Hz, J2=1.0Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.0Hz, 1H) 。

(参考例 4 2)

3-アミノ-2-メチルアニソール (参考化合物 4 2-1) の合成



2-メチル-3-ニトロアニソール 30.7 g (184 mmol) のエタノール 300 ml 溶液に、5%パラジウム-炭素 (含水) 9.98 g のエタノール 100 ml 懸濁液を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、標記の化合物 25.5 g を微紫色油状物として得た。(収率 定量的)

R f 値 : 0.38 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (E I, *m/z*) : 137 (M⁺) 。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 2.04-2.05 (m, 3H), 3.60 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.33-6.37 (m, 2H), 6.94-7.01 (m, 1H) 。

以下、参考化合物 4 2-1 の製造方法に準じて参考化合物 4 2-2 ~ 3 を製造した。

3-エトキシ-2-メチルアニリン (参考化合物 4 2-2)

R f 値 : 0.45 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 (V/V)) 。

マスペクトル (E I, m/z) : 151 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.40 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.60 (brs, 2H), 4.00 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.28-6.36 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H)。

5 2-メチル-3-*n*-プロポキシアニリン (参考化合物 42-3)

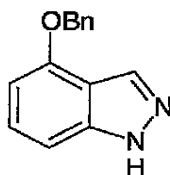
Rf 値 : 0.41 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マスペクトル (E I, m/z) : 165 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.04 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.74-1.87 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 3.59 (brs, 2H), 3.89 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 6.31-6.35 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H) 10)。

(参考例 43)

4-ベンジルオキシ-1*H*-インダゾール (参考化合物 43) の合成



15 1-アセチル-4-ベンジルオキシ-1*H*-インダゾール (参考化合物 25-1) 500 mg (1.88 mmol) のメタノール 6.1 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら、1*N*水酸化ナトリウム水溶液 6.1 ml を加え、室温で 30 分間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に 1*N*塩酸水溶液を加え中和し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル 50 ml で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することで標記の化合物 397 mg を黄色固体として得た。(収率 94%)

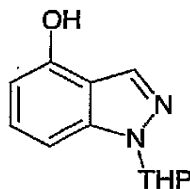
Rf 値 : 0.39 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マスペクトル (C I、 m/z) : 225 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 5.24 (s, 2H), 6.56 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.25-7.55 (m, 6H), 8.19 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 10.10 (brs, 1H)。

5 (参考例 4 4)

4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (参考化合物 4 4) の合成



4-ベンジルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (参考化合物 2 8-4) 3.80 g (12.3 mmol) にエタノール 27 ml を加え、5%パラジウム-炭素 (含水) 1.9 g を添加し、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することで標記の化合物 2.99 g を無色油状物として得た。(収率 定量的)

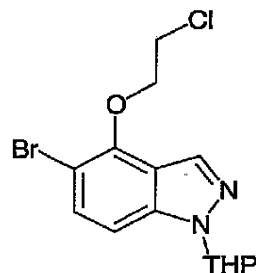
15 R_f 値 : 0.34 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マスペクトル (E I、 m/z) : 218 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.54-1.79 (m, 3H), 2.04-2.19 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 5.65-5.70 (m, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.47 (dd, $J_1=7.3\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.22 (dd, $J_1=7.3\text{Hz}$, $J_2=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

(参考例 4 5)

5-ブロモ-4-(2-クロロエチルオキシ)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (参考化合物 4 5) の合成



5-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (参考化合物 26-5) 2.03 g (6.82 mmol) に炭酸カリウム 1.04 g (7.50 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら 1-ブロモ-2-クロロエタン 1.70 ml (20.5 mmol) を添加し、70℃で1.0時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 200 ml に注加し、トルエン 200 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより標記の化合物 2.08 g を褐色固体として得た。(収率 85%)

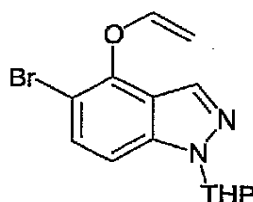
Rf 値: 0.67 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI、m/z) : 358, 360 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.65-1.81 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.88 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.99-4.13 (m, 1H), 4.53 (t, J=5.8Hz, 2H), 5.65-5.73 (m, 1H), 7.23 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=0.9Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=0.9Hz, 1H)。

(参考例 46)

5-ブロモ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-4-ビニルオキシ-1H-インダゾール (参考化合物 46) の合成



5-ブロモ-4-(2-クロロエチルオキシ)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール(参考化合物45) 1.99 g (5.53 mmol) のトルエン47 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら、50%水酸化ナトリウム水溶液5.64 ml、硫酸水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム1.88 g (5.53 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に水200 ml に注加し、酢酸エチル200 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;*n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物1.41 g を白色粉末として得た。(収率79%)

Rf 値: 0.72 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

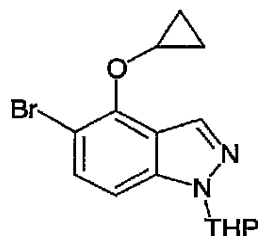
マススペクトル (EI, *m/z*): 322, 324 (*M*⁺)。

15 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.63-1.84 (m, 3H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.99-4.16 (m, 1H), 4.45 (dd, J₁=6.1 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, J₁=13.8 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 5.65-5.74 (m, 1H), 6.78 (dd, J₁=13.8 Hz, J₂=6.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J₁=9.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.0 Hz, 1H)。

20

(参考例47)

5-ブロモ-4-シクロプロピルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール(参考化合物47)の合成



5-ブロモ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-4-ビニルオキシ-1
H-インダゾール (参考化合物 46) 1.13 g (3.50 mmol) にアルゴン
気流下撹拌しながら、クロロヨードメタン 3.26 ml (44.8 mmol)
5、ジエチル亜鉛 20.4 ml (22.4 mmol) を加え、室温で 4.5 時間撹
拌した。その後、クロロヨードメタン 3.26 ml (44.8 mmol)、ジエ
チル亜鉛 20.4 ml (22.4 mmol) を加え、さらに室温で 15 時間撹
拌した。

反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 200 ml を加え、トルエ
ン 200 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し
10、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 0.95 g を
淡黄色油状物として得た。(収率 80%)

15 R_f 値: 0.65 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

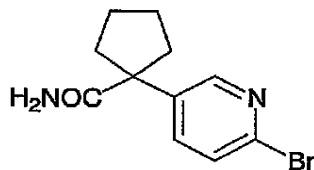
マススペクトル (EI, m/z): 336, 338 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 0.80-0.88 (m, 2H), 0.91-1.05 (m, 2H), 1.5
8-1.85 (m, 3H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.96-4.06 (m,
1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 5.62-5.70 (m, 1H), 7.13 (dd, J₁=8.8 Hz, J₂=0.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J
20 =8.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=0.8 Hz, 1H)。

(参考例 48)

5-(1-アミノカルボニルシクロペンチル)-2-ブロモピリジン (参考化

化合物 48-1) の合成



2-ブロモ-5-(1-シアノシクロペンチル)ピリジン(参考化合物 1-6)
 12 g (48 mmol) にポリリン酸 80 g を加え、100℃で1.5時間加
 5 熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液にトルエン 200 ml、水 100 ml を順次加え、炭酸
 カリウムを加えて水層の pH を 7 に調整した。次いで、生成した固体を濾取し
 トルエン、水で順次洗浄し、得られた固体を減圧乾燥することにより、標記の化
 合物 12 g を白色粉末として得た。(収率 93%)

10 融点: 211-212℃。

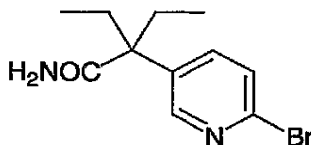
Rf 値: 0.10 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

マスマスペクトル (CI, m/z): 269, 271 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.65-2.05 (m, 6H), 2.40-2.60 (m, 2H), 5.2
 5 5 (brs, 2H), 7.46 (dd, J1=8.4Hz, J2=0.7Hz, 2H), 7.57 (dd, J1=8.4Hz, J2=2.7Hz, 2H), 8.4
 15 0 (dd, J1=2.7Hz, J2=0.7Hz, 2H)。

以下、参考化合物 48-1 の製造方法に準じて参考化合物 48-2 を製造した

20 5-(1-アミノカルボニル-1-エチルプロピル)-2-ブロモベンゼン (参考化合物 48-2)



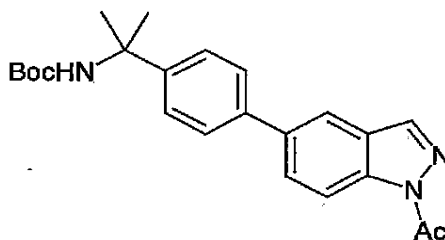
R_f 値 : 0.42 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (C I, m/z) : 271, 273 (M⁺ + 1) 。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 0.80 (t, J=7.4Hz, 6H), 1.95-2.07 (m, 4H),
5.17-5.38 (m, 2H), 7.47 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 7.51 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.6Hz, 1
5 H), 8.34 (dd, J₁=2.6Hz, J₂=0.8Hz, 1H)。

(実施例 1)

1-アセチル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-
メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール (化合物 1-1) の合成



1-アセチル-5-ヨード-1*H*-インダゾール (参考化合物 12-1) 50
0mg (1.74mmol) に 4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-
1-メチルエチル)-1-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジ
オキサボロラニル)ベンゼン (参考化合物 6-1) 1.26g (3.49mmol)
15 1)、フッ化セシウム 792mg (5.21mmol)、テトラキス(トリフェ
ニルホスフィン)パラジウム 400mg (0.346mmol) 及び 1,2-ジ
メトキシエタン 20ml を加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で 2 時間攪拌し
た。

反応終了後、反応溶液を水 50ml に注加し、酢酸エチル 100ml で抽出し
20 た。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; *n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 385mg を白色粉末として得た。

(収率 56%)

Rf 値: 0.48 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*): 394 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.40 (brs, 9H), 1.67 (s, 6H), 2.81 (s, 3H),
 5 , 4.98 (brs, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.80 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H),
 7.91 (dd, $J_1=1.7\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H)。

以下、化合物 1-1 の製造方法に準じて、化合物 1-2 ~ 31 を製造した。但し、化合物 1-7 ~ 11 の合成ではテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム
 10 ジウムの代わりにトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム-クロロホルム付加物を用い、化合物 1-12 ~ 31 の合成ではフッ化セシウムに代わりに 2M 炭酸ナトリウム水溶液を用いて行った。

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (化合物 1-2)

Rf 値: 0.30 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.40 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 1.76 (s, 9H),
 4.06 (s, 3H), 4.97 (brs, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.83 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$,
 20 $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.44 (dd, $J_1=1.7\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H)。

1-アセチル-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 1-3)

Rf 値: 0.29 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ホルミル-1*H*-インダゾール (化合物 1-4)

5 R f 値 : 0.48 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

1-アセチル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-(1-メチルビニル)-1*H*-インダゾール (化合物 1-5)

10 R f 値 : 0.43 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

1-アセチル-6-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール (化合物 1-6)

R f 値 : 0.24 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

15 マススペクトル (CI, *m/z*) : 394 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.40 (brs, 1H), 1.68 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 4.98 (brs, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.61 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.77 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H)。

20 1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1*H*-インダゾール (化合物 1-7)

R f 値 : 0.36 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (FAB, *m/z*) : 496 (M^+)。

25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.38 (brs, 9H), 1.67 (s, 6H), 1.75 (s, 9H), 4.95 (brs, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, J

=0.7Hz, 1H), 8.45 (dd, J1=8.7Hz, J2=0.7Hz, 1H)。

1 - *tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(*tert*-ブトキシカルボ
 ニルアミノメチル)フェニル]-4-ニトロ-1*H*-インダゾール (化合物 1 -
 5 8)

R f 値: 0.37 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (FAB, *m/z*) : 469 ($M^+ + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.48 (s, 9H), 1.74 (s, 9H), 4.38-4.41 (m,
 2H), 4.92 (brs, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.58 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.44 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.
 10 47 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.7Hz, 1H)。

1 - *tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカ
 ルボニルアミノシクロペンチル)フェニル]-4-ニトロ-1*H*-インダゾール
 (化合物 1 - 9)

15 R f 値: 0.41 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (FAB, *m/z*) : 522 (M^+)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.37 (brs, 9H), 1.75 (s, 9H), 1.80-1.89 (m,
 4H), 2.04-2.35 (m, 4H), 4.90 (brs, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.60 (d,
 J=8.5Hz, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H)。

20

1 - *tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカ
 ルボニルアミノ-1-エチルプロピル)フェニル]-4-ニトロ-1*H*-インダ
 ゾール (化合物 1 - 10)

R f 値: 0.50 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

25 マスペクトル (FAB, *m/z*) : 525 ($M^+ + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 0.79 (t, J=7.3Hz, 6H), 1.41 (brs, 9H), 1.7

5 (s, 9H), 1.87-2.12 (m, 4H), 4.81 (brs, 1H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.43 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.45 (dd, J1=8.6Hz, J2=0.8Hz, 1H)。

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (化合物 1-11)

Rf値: 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.31-1.45 (m, 12H), 1.68 (s, 9H), 4.63-4.75 (m, 1H), 7.31-7.50 (m, 5H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.41 (dd, J1=8.6Hz, J2=0.7Hz, 1H), 8.57 (d, J=0.7Hz, 1H)。

4-ベンジルオキシ-5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (化合物 1-12)

Rf値: 0.36 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 543 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.38 (brs, 9H), 1.68-1.82 (m, 9H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 1H), 3.69-3.81 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.96 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.69-5.74 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.38 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.9Hz, 1H), 7.67 (dd, J1=8.4Hz, J2=2.6Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.09 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.75 (dd, J1=2.6Hz, J2=0.9Hz, 1H)。

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 1-13)

Rf値: 0.15 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

マスペクトル (C I, m/z) : 482 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.38 (brs, 9H), 1.59-1.84 (m, 9H), 2.04-2.28 (m, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 5.73-5.77 (m, 1H), 7.42 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.59-8.60 (m, 1H), 8.73 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H) 。

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) - 3 - クロロピリジン - 2 - イル] - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2 *H*-インダゾール (化合物 1 - 14)

R f 値 : 0.27 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) 。

マスペクトル (E I, m/z) : 470 (M^+) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.40 (brs, 9H), 1.63-1.81 (m, 9H), 2.04-2.28 (m, 3H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 5.01 (brs, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 7.65 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 8.06-8.08 (m, 1H), 8.24 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H) 。

5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 4 - [2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エチル] - 2 *H*-インダゾール (化合物 1 - 15)

R f 値 : 0.36 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)) 。

マスペクトル (C I, m/z) : 564 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.06-1.85 (m, 23H), 1.92-2.22 (m, 2H), 2.35-2.57 (m, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.43-3.63 (m, 2H), 3.69-3.93 (m, 3H), 4.42-4.47 (m, 1H), 5.81-5.87 (m, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.24 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H) 。

5 5 - [5 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル)
 - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 4 - [(2
 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エチル] - 2 H - インダゾール (化
 5 物 1 - 1 6)

R f 値 : 0.13 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V / V)) 。

マススペクトル (C I , m / z) : 565 (M⁺ + 1) 。

¹H - NMR スペクトル (DMSO-d₆ , δ ppm) : 1.06-1.85 (m , 23H) , 1.92-2.22 (m , 2H) ,
 2.36-2.57 (m , 2H) , 3.24-3.40 (m , 3H) , 3.47-3.92 (m , 5H) , 4.44-4.49 (m , 1H) , 5.84-5.89
 10 (m , 1H) , 7.32 (brs , 1H) , 7.44 (d , J=8.8Hz , 1H) , 7.53 (d , J=8.2Hz , 1H) , 7.65 (d , J=8.8Hz ,
 1H) , 7.78 (dd , J1=8.2Hz , J2=2.4Hz , 1H) , 8.26 (s , 1H) , 8.63 (d , J=2.4Hz , 1H) 。

5 - [4 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル)
 フェニル] - 4 - ホルミル - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2 H - イ
 15 ンダゾール (化合物 1 - 1 7)

性状 : 白色粉末。

R f 値 : 0.46 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V / V)) 。

マススペクトル (E I , m / z) : 463 (M⁺) 。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃ , δ ppm) : 1.40 (brs , 9H) , 1.62-1.84 (m , 9H) , 2.02-2
 20 .37 (m , 3H) , 3.75-3.87 (m , 1H) , 4.11-4.19 (m , 1H) , 4.98 (brs , 1H) , 5.70-5.77 (m , 1H) , 7.
 35-7.44 (m , 3H) , 7.48-7.54 (m , 2H) , 8.02 (dd , J1=9.0Hz , J2=0.9Hz , 1H) , 8.95 (d , J=0.9H
 z , 1H) , 10.06 (s , 1H) 。

5 - [4 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル)
 25 フェニル] - 4 - メチルカルボニル - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) -
 2 H - インダゾール (化合物 1 - 1 8)

性状：淡黄色粉末。

融点：196-198℃。

R f 値：0.46（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

マススペクトル（EI，*m/z*）：477（M⁺）。

- 5 ¹H-NMRスペクトル（CDCl₃，δ ppm）：1.37(brs, 9H), 1.58-1.86(m, 9H), 1.94(s, 3H), 2.01-2.35(m, 3H), 3.74-3.83(m, 1H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.97(brs, 1H), 5.66-5.71(m, 1H), 7.33-7.39(m, 3H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.86(dd, J1=8.8Hz, J2=0.9Hz, 1H), 8.42(d, J=0.9Hz, 1H)。

- 10 4-ベンジルオキシ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール（化合物1-19）

R f 値：0.40（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

マススペクトル（EI，*m/z*）：541（M⁺）。

- 15 ¹H-NMRスペクトル（CDCl₃，δ ppm）：1.38(brs, 9H), 1.60-1.80(m, 9H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.17-2.24(m, 2H), 3.74-3.83(m, 1H), 4.11-4.15(m, 1H), 4.85(d, J=11.5Hz, 1H), 4.90(d, J=11.5Hz, 1H), 4.94(brs, 1H), 5.64-5.68(m, 1H), 7.17-7.30(m, 5H), 7.33(d, J=8.8Hz, 1H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.51(dd, J1=8.8Hz, J2=1.0Hz, 1H), 7.54-7.58(m, 2H), 8.15(d, J=1.0Hz, 1H)。

20

4-ベンジルオキシ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール（化合物1-20）

R f 値：0.40（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

- 25 マスペクトル（EI，*m/z*）：541（M⁺）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃，δ ppm）：1.39(brs, 9H), 1.60-1.81(m, 9H), 2.04-2.14(m, 1H), 2.17-2.24(m, 2H), 3.74-3.83(m, 1H), 4.11-4.15(m, 1H), 4.85(d, J=11.5Hz, 1H), 4.90(d, J=11.5Hz, 1H), 4.94(brs, 1H), 5.64-5.68(m, 1H), 7.17-7.30(m, 5H), 7.33(d, J=8.8Hz, 1H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.51(dd, J1=8.8Hz, J2=1.0Hz, 1H), 7.54-7.58(m, 2H), 8.15(d, J=1.0Hz, 1H)。

. 17 (m, 2H), 2. 51-2. 63 (m, 1H), 3. 73-3. 80 (m, 1H), 4. 03-4. 14 (m, 1H), 4. 86 (brs, 1H), 4. 97 (s, 2H), 5. 68-5. 73 (m, 1H), 7. 18-7. 31 (m, 5H), 7. 35 (dd, J1=8. 5Hz, J2=0. 7Hz, 1H), 7. 39-7. 46 (m, 3H), 7. 51-7. 55 (m, 2H), 8. 07 (d, J=0. 7Hz, 1H)。

- 5 5 - [4 - (1 - *t e r t* - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - メトキシ - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2 *H* - インダゾール (化合物 1 - 2 1)

R f 値 : 0. 44 (*n* - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V / V)) 。

マススペクトル (E I , *m/z*) : 465 (M⁺) 。

- 10 ¹H - NMR スペクトル (CDCl₃ , δ ppm) : 1. 38 (brs, 9H), 1. 68-1. 82 (m, 9H), 2. 04-2. 26 (m, 3H), 3. 76-3. 84 (m, 4H), 4. 13-4. 18 (m, 1H), 4. 94 (brs, 1H), 5. 66-5. 71 (m, 1H), 7. 30 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 42-7. 55 (m, 5H), 8. 30 (d, J=1. 0Hz, 1H)。

- 15 4 - ペンジルオキシ - 5 - [5 - (1 - *t e r t* - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2 *H* - インダゾール (化合物 1 - 2 2)

R f 値 : 0. 31 (*n* - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V / V)) 。

マススペクトル (C I , *m/z*) : 543 (M⁺ + 1) 。

- 20 ¹H - NMR スペクトル (DMSO-*d*₆ , δ ppm) : 1. 34 (brs, 9H), 1. 51-1. 83 (m, 9H), 1. 95-2. 12 (m, 2H), 2. 20-2. 35 (m, 1H), 3. 69-3. 79 (m, 1H), 3. 99-4. 08 (m, 1H), 5. 29 (d, J=11. 2, 1H), 5. 31 (d, J=11. 2Hz, 1H), 5. 73-5. 79 (m, 1H), 7. 26-7. 45 (m, 6H), 7. 63 (dd, J1=8. 5Hz, J2=2. 4Hz, 1H), 7. 71 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 82 (d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 62 (d, J=2. 4Hz, 1H), 8. 82 (s, 1H)。

- 25 5 - [5 - (1 - *t e r t* - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メトキシ - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル)

－2 H－インダゾール（化合物 1－2 3）

R f 値：0.37（*n*－ヘキサン：酢酸エチル＝1：2（V/V））。

マススペクトル（CI，*m/z*）：467（ M^+ + 1）。

¹H－NMR スペクトル（CDCl₃， δ ppm）：1.38 (brs, 9H), 1.64-1.86 (m, 9H), 2.07-2.30 (m, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.96 (brs, 1H), 5.66-5.71 (m, 1H), 7.50 (dd, J1=9.0Hz, J2=0.9Hz, 1H), 7.72 (dd, J1=8.3Hz, J2=2.4Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.84 (dd, J1=8.3Hz, J2=0.7Hz, 1H), 8.33 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.76 (dd, J1=2.4Hz, J2=0.7Hz, 1H)。

10 5－[5－（1－*tert*－ブトキシカルボニルアミノ－1－エチルプロピル）ピリジン－2－イル]－4－メトキシ－2－（テトラヒドロピラン－2－イル）－2 H－インダゾール（化合物 1－2 4）

R f 値：0.20（*n*－ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

マススペクトル（CI，*m/z*）：495（ M^+ + 1）。

15 ¹H－NMR スペクトル（CDCl₃， δ ppm）：0.82 (t, J=7.3Hz, 6H), 1.41 (brs, 9H), 1.69-1.81 (m, 3H), 1.90-2.35 (m, 7H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.80 (brs, 1H), 5.65-5.72 (m, 1H), 7.50 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.66 (dd, J1=8.4Hz, J2=2.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.86 (dd, J1=8.4Hz, J2=0.7Hz, 1H), 8.68 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.69 (dd, J1=2.4Hz, J2=0.7Hz, 1H)。

20

5－[5－（1－*tert*－ブトキシカルボニルアミノ－1－メチルエチル）ピリジン－2－イル]－4－エトキシ－1－（テトラヒドロピラン－2－イル）－1 H－インダゾール（化合物 1－2 5）

性状：淡黄色粉末。

25 R f 値：0.13（*n*－ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

マススペクトル（CI，*m/z*）：481（ M^+ + 1）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.33 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.39 (brs, 9H), 1.62-1.84 (m, 9H), 2.03-2.22 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.24 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.98 (brs, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 7.34 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.75 (dd, $J_1=2.6\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H)。

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)ピリジン-2-イル] - 4-エトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (化合物 1-26)

10 R f 値 : 0.13 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マスペクトル (CI, m/z) : 509 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 0.70 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 1.30 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.35 (brs, 9H), 1.50-2.12 (m, 9H), 2.35-2.55 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.35 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 5.78-5.88 (m, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.67 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.56 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)。

20 5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] - 4-*n*-プロポキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (化合物 1-27)

R f 値 : 0.34 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マスペクトル (CI, m/z) : 495 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 0.94 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.36 (brs, 9H), 1.63-1.81 (m, 11H), 2.04-2.19 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.13 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.96 (brs, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 7.33 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 8.16 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)

), 8.75 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H)。

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル) ピリジン-2-イル] - 4-メトキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル) - 2

5 *H*-インダゾール (化合物 1-28)

Rf 値: 0.33 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 493 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.37 (brs, 9H), 1.66-1.91 (m, 8H), 2.07-2.30 (m, 6H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.91 (brs, 1H), 5.66-5.71 (m, 1H), 7.50 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.75 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H)。

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] - 4-シクロプロピルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル) - 1 *H*-インダゾール (化合物 1-29)

Rf 値: 0.09 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 493 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.70-0.90 (m, 4H), 1.34 (brs, 9H), 1.50-2.15 (m, 11H), 2.35-2.60 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 5.80-5.88 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)。

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル) ピリジン-2-イル] - 4-シクロプロピルオキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル) - 1 *H*-インダゾール (化合物 1-30)

Rf値：0.09（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

マススペクトル（CI，*m/z*）：521（ $M^+ + 1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ DMSO-d_6 ， δ ppm）：0.55-0.90（m，10H），1.35（brs，9H），1.50-2.15（m，9H），2.35-2.55（m，1H），3.72-3.80（m，1H），3.89-3.99（m，1H），4.42-4.48（m，1H），5.83-5.86（m，1H），6.99（brs，1H），7.42（d， $J=8.8\text{Hz}$ ，1H），7.64（dd， $J_1=8.3\text{Hz}$ ， $J_2=2.4\text{Hz}$ ，1H），7.72（d， $J=8.3\text{Hz}$ ，1H），7.84（d， $J=8.8\text{Hz}$ ，1H），8.50-8.60（m，2H）。

4-ベンジルオキシ-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)フェニル]-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール（化合物1-31）

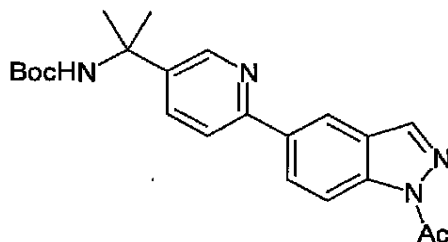
Rf値：0.40（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

マススペクトル（CI，*m/z*）：570（ $M^+ + 1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 ， δ ppm）：0.73（t， $J=7.3\text{Hz}$ ，3H），0.80（t， $J=7.3\text{Hz}$ ，3H），1.41（brs，9H），1.60-2.23（m，9H），2.53-2.67（m，1H），3.73-3.83（m，1H），4.03-4.12（m，1H），4.80（brs，1H），4.96（s，2H），5.70-5.77（m，1H），7.15-7.28（m，5H），7.33-7.44（m，4H），7.49-7.54（m，2H），8.10（s，1H）。

（実施例2）

1-アセチル-5-[5-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1*H*-インダゾール（化合物2）の合成



2-ブromo-5-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン（参考化合物4-4）463mg（1.45mmol）に1-ア

セチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラニル)-1*H*-インダゾール(参考化合物29-1) 414mg (1.45mmol)、フッ化セシウム881mg (5.80mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム406mg (0.580mmol)及び1,2-ジメトキシエタン30mlを加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で4時間
5 攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水100mlに注加し、酢酸エチル300mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;*n*-ヘキサン:酢酸エチル=4:1(V/V))に付し、
10 目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物155mgを黄色粉末として得た。(収率27%)

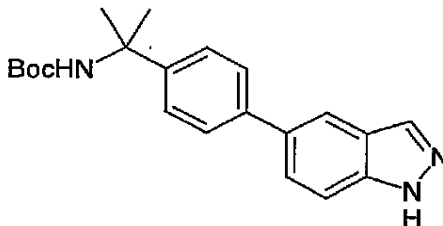
R_f値:0.24(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=2:1(V/V))。

マススペクトル(CI, *m/z*):395(M⁺+1)。

15 ¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm): 1.37(brs, 9H), 1.69(s, 6H), 2.81(s, 3H), 5.00(brs, 1H), 7.74(dd, J₁=8.3Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 7.80(dd, J₁=8.3Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 8.19(d, J=0.7Hz, 1H), 8.20(dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 8.37-8.38(m, 1H), 8.51(dd, J₁=8.8Hz, J₂=0.7Hz, J₃=0.7Hz, 1H), 8.77(dd, J₁=2.4Hz, J₂=1.0Hz, 1H)。

20 (実施例3)

5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール(化合物3-1)の合成



1-アセチル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール(化合物1-1) 350mg(0.89mmol)にテトラヒドロフラン5ml、メタノール5ml及び1N水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加え、室温で10分間撹拌した。

- 5 反応終了後、反応溶液を水50mlに注加し、クロロホルム50ml×3で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗結晶にメタノール5ml及びジエチルエーテル20mlを加え、洗浄することにより、標記の化合物209mgを白色粉末として得た。(収率67%)

- 10 Rf値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (V/V))。

マススペクトル(CI, m/z): 352 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm): 1.35(brs, 9H), 1.53(s, 6H), 7.21(brs, 1H), 7.40(d, J=8.5Hz, 2H), 7.59-7.63(m, 3H), 7.66(dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 8.00(dd, J₁=1.7Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 8.11(d, J=1.0Hz, 1H), 13.10(brs, 1H)。

15

以下、化合物3-1の製造方法に準じて、化合物3-2~4を製造した。

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インダゾール(化合物3-2)

- 20 Rf値: 0.17 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (V/V))。

マススペクトル(CI, m/z): 353 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm): 1.39(brs, 9H), 1.69(s, 6H), 5.02(brs, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.67-7.71(m, 1H), 7.76(dd, J₁=8.5Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 8.03-8.07(m, 1H), 8.14(d, J=1.0Hz, 1H), 8.35-8.36(m, 1H), 8.75(dd, J₁=2.4Hz, J₂=0.7Hz, 1H),
25 10.21(brs, 1H)。

3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール (化合物 3-3)

R_f 値: 0.10 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

- 5 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.39 (brs, 9H), 1.55 (s, 9H), 1.67 (s, 6H), 4.99 (brs, 1H), 7.27-7.61 (m, 6H), 8.08-8.09 (m, 1H), 9.75 (brs, 1H)。

5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-(1-メチルビニル)-1*H*-インダゾール (化合物 3-4)

- 10 R_f 値: 0.24 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

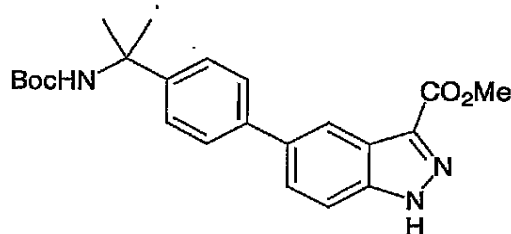
マスペクトル (CI, m/z): 392 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.39 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 2.35 (dd, J₁=1.5Hz, J₂=0.7Hz, 3H), 4.97 (brs, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 5.83-5.85 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (dd, J₁=8.5Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 8.12-8.13 (m, 1H)。

15

(実施例 4)

5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1*H*-インダゾール (化合物 4-1) の合成



20

1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1*H*-インダゾール (化合物 1-2) 70 mg (0.14 mmol) にテトラヒド

ロフラン 2 m l、メタノール 2 m l 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0. 2 m l を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をクロロホルム 5 0 m l に注加し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

- 5 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 5 1 m g を白色粉末として得た。（収率 9 1 %）

R f 値：0. 24（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

マススペクトル（C I，*m/z*）：410（ $M^+ + 1$ ）。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 ， δ ppm）：1. 42 (brs, 9H), 1. 68 (s, 6H), 4. 07 (s, 3H), 5. 05 (brs, 1H), 7. 45-7. 61 (m, 6H), 8. 38-41 (m, 1H), 11. 09 (brs, 1H)。

以下、化合物 4-1 の製造方法に準じて、化合物 4-2～3 を製造した。

- 15 5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ホルミル-1*H*-インダゾール（化合物 4-2）

R f 値：0. 45（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

マススペクトル（C I，*m/z*）：380（ $M^+ + 1$ ）。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 ， δ ppm）：1. 44 (brs, 9H), 1. 68 (s, 6H), 5. 12 (brs, 1H), 7. 41-7. 48 (m, 6H), 8. 45-8. 47 (m, 1H), 10. 31 (s, 1H), 11. 26 (brs, 1H)。

5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1*H*-インダゾール（化合物 4-3）

R f 値：0. 40（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

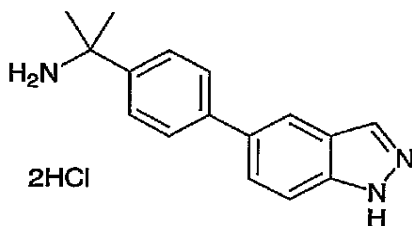
- 25 マススペクトル（C I，*m/z*）：417（ $M^+ + 1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 ， δ ppm）：1. 38 (brs, 9H), 1. 62 (s, 6H), 4. 91 (brs, 1H)

, 6.21 (dd, J1=2.2Hz, J2=2.2Hz, 2H), 6.72 (dd, J1=2.2Hz, J2=2.2Hz, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 10.23 (brs, 1H)。

(実施例 5)

- 5 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール
2 塩酸塩 (化合物 5-1) の合成



- 5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)
フェニル]-1*H*-インダゾール (化合物 3-1) 285 mg (0.63 mmol)
10 1) にメタノール 4 ml 及び 4 N 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 8 ml を加え、アルゴン気流下、室温で 2.5 時間撹拌した。

- 反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール 1.5 ml
を加え溶解させた後、1, 4-ジオキサン 10 ml を加え、生成した固体を濾取
し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 130 mg
15 を白色粉末として得た。(収率 63%)

融点: 268-270°C (分解)。

R_f 値: 0.30 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マスペクトル (CI, m/z): 252 (M⁺+1)。

- 20 ¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.68 (s, 6H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.69 (d, J1=8.8Hz, J2=1.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.06 (dd, J1=1.7Hz, J2=1.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.67 (brs, 3H)。

以下、化合物 5-1 の製造方法に準じて、化合物 5-2 ~ 7-3 を製造した。

但し、化合物 5-15 の合成では、分離、精製するために高速液体クロマトグラフィー（溶出溶媒：0.03 容量%トリフルオロ酢酸水溶液：アセトニトリル混合液=70：30（V/V））を用いた。その際、塩酸塩からトリフルオロ酢酸塩へ交換された。

1-アセチル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 2 塩酸塩（化合物 5-2）

融点：247-250℃。

10 マススペクトル（CI, m/z）：294（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：1.66 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.98 (dd, J₁=8.8 Hz, J₂=1.7 Hz, 1H), 8.10 (brs, 3H), 8.21 (dd, J₁=1.7 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H), 8.53 (d, J=1.0 Hz, 1H)。

15

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インダゾール 3 塩酸塩（化合物 5-3）

融点：271-273℃（分解）。

Rf 値：0.31（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=5：1：0.01（V/V/V））。

20

マススペクトル（CI, m/z）：253（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：1.72 (s, 6H), 7.63-7.68 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 2H), 8.15 (dd, J₁=8.8 Hz, J₂=1.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J₁=1.7 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 8.72 (brs, 3H), 8.85-8.86 (m, 1H)。

25

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H

ーインダゾール 1 塩酸塩 (化合物 5-4)

融点: 255-261°C (分解)。

R f 値: 0.33 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

5 IR スペクトル (KBr, cm^{-1}): 1516, 1332

マスペクトル (CI, m/z): 297 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm): 1.69 (s, 6H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.00 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.66 (brs, 3H), 13.93 (brs, 1H)。

10

4-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5-5)

融点: 228-235°C (分解)。

R f 値: 0.15 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

15

マスペクトル (CI, m/z): 267 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm): 1.69 (s, 6H), 6.82 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.60 (brs, 3H)。

20

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ベンジルアミノ-1H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5-6)

融点: 185-192°C (分解)。

R f 値: 0.49 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

25

マスペクトル (CI, m/z): 357 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.82 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H), 7.50 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.08 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.56 (brs, 3H), 12.82 (brs, 1H)。

- 5 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - メチルアミノ - 1 H -インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 7)

融点 : 202-206°C (分解)。

R f 値 : 0.33 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

- 10 マススペクトル (CI, m/z) : 281 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 3.03 (s, 3H), 6.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.53 (brs, 3H)。

- 15 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 3 - メトキシカルボニル - 1 H -インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 8)

融点 : 264-267°C (分解)。

R f 値 : 0.49 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

- 20 IR スペクトル (KBr, cm^{-1}) : 1721

マススペクトル (CI, m/z) : 310 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 4H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.45 (brs, 3H)。

- 25 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 3 - カルボキシー - 1 H -インダゾール 1 塩酸塩 (化合物 5 - 9)

融点：274-280℃（分解）。

I R スペクトル (K B r, cm^{-1}) : 1689

マススペクトル (F A B, m/z) : 296 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 7.66 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.7
5 6-7.80 (m, 4H), 8.30-8.31 (m, 1H), 8.51 (brs, 3H), 13.90 (brs, 1H)。

3-アミノカルボニル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 1塩酸塩 (化合物5-10)

融点：258-261℃。

10 R f 値：0.10 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

I R スペクトル (K B r, cm^{-1}) : 1664

マススペクトル (C I, m/z) : 295 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 7.38 (brs, 1H), 7.66 (d, $J=$
15 8.5Hz, 2H), 7.70 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.79 (m, 4H), 8.40 (brs, 3H), 8.41-8.43 (m, 1H), 13.65 (brs, 1H)。

3-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 3塩酸塩 (化合物5-11)

20 融点：220-222℃（分解）。

R f 値：0.10 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (C I, m/z) : 267 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , δ ppm) : 1.79 (s, 6H), 7.38 (brs, 3H), 7.56 (d, $J=$
25 8Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.99 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシ
ミノメチル - 1 *H* - インダゾール 1 塩酸塩 (化合物 5 - 1 2)

融点: 227-230°C (分解)。

5 R f 値: 0.21 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*): 295 ($M^+ + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.68 (s, 6H), 7.64-7.69 (m, 3H), 7.74 (d, *J*=8.5Hz, 2H), 7.76 (dd, *J*₁=8.8Hz, *J*₂=1.7Hz, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.5

10 3 (brs, 3H), 11.44 (s, 1H), 13.45 (brs, 1H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 3 - シアノ - 1 *H* - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 1 3)

融点: 224-227°C (分解)。

15 R f 値: 0.45 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

IR スペクトル (KBr, *cm*⁻¹): 2241

マススペクトル (CI, *m/z*): 277 ($M^+ + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.68 (s, 6H), 7.66 (d, *J*=8.5Hz, 2H), 7.8

20 4-7.92 (m, 4H), 8.14-8.15 (m, 1H), 8.61 (brs, 3H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシメ
チル - 1 *H* - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 1 4)

融点: 238-242°C (分解)。

25 R f 値: 0.17 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マスペクトル (C I, m/z) : 282 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 4.83 (s, 2H), 7.57 (dd, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.69 (dd, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 8.15 (dd, $J_1 = 1.7\text{Hz}$, $J_2 = 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.57 (brs, 3H) 。

5

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 3 - (1 - メチルビニル) - 1 H -インダゾール 1 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 5 - 15)

融点 : 221-225°C (分解) 。

R f 値 : 0.43 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0 .

10 0 1 (V/V/V)) 。

マスペクトル (C I, m/z) : 292 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , δ ppm) : 1.79 (s, 6H), 2.31-2.33 (m, 3H), 5.43-5.45 (m, 1H), 5.80-5.83 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.70 (dd, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.14 (dd, $J_1 = 1.6\text{Hz}$, $J_2 = 0.7\text{Hz}$, 1H) 。

15

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ジメチルアミノ - 1 H -インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 16)

融点 : 219-224°C (分解) 。

R f 値 : 0.46 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0 .

20 0 1 (V/V/V)) 。

マスペクトル (C I, m/z) : 295 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.69 (s, 6H), 2.84 (s, 6H), 7.14 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.64 (brs, 3H) 。

25

5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ニ

トロ-1 H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5-17)

R f 値: 0.40 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 298 ($M^+ + 1$)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.73 (s, 6H), 7.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.02 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.75-8.85 (m, 4H)。

- 10 4-(N-アセチルアミノ)-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1 H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5-18)

融点: 218-221°C。

R f 値: 0.09 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 309 ($M^+ + 1$)。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.68 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.61 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.58-8.72 (m, 3H), 9.72 (brs, 1H)。

- 20 5-[4-(アミノメチル)フェニル]-4-ニトロ-1 H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5-19)

融点: 269-274°C (分解)。

R f 値: 0.21 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 269 ($M^+ + 1$)。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.08-4.12 (m, 2H), 7.44-7.7.48 (m, 3H), 7.59 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.00 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.46

(brs, 3H)。

4-アミノ-5-[4-(アミノメチル)フェニル]-1*H*-インダゾール
3塩酸塩(化合物5-20)

5 R f 値: 0.08 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マスペクトル (EI, m/z): 238 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.04-4.08 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.30 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.48 (brs, 3H)。
10

4-アミノ-5-[4-(1-アミノシクロペンチル)フェニル]-1*H*-インダゾール 2塩酸塩(化合物5-21)

融点: 234-237°C。

15 R f 値: 0.26 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マスペクトル (CI, m/z): 293 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.75-2.03 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 4H), 6.87-6.90 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.29 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.48-8.62 (m, 3H)。
20

4-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-エチルプロピル)フェニル]-1*H*-インダゾール 3塩酸塩(化合物5-22)

融点: 197-199°C (分解)。

25 R f 値: 0.35 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (C I, m/z) : 295 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.64-2.13 (m, 4H), 6.86-6.90 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.56 (m, 4H), 8.30 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.55-8.70 (m, 3H) 。

5

5 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 4 - ジメチルアミノ - 1 *H* - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 2 3)

融点 : 188-192°C (分解) 。

R f 値 : 0.30 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)) 。

10

マススペクトル (C I, m/z) : 267 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.87 (s, 6H), 4.05-4.08 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.48 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.33-8.55 (m, 4H) 。

15

5 - [4 - (1-アミノシクロペンチル) フェニル] - 4 - ジメチルアミノ - 1 *H* - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 2 4)

融点 : 175-178°C (分解) 。

R f 値 : 0.44 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)) 。

20

マススペクトル (E I, m/z) : 320 (M^+) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.76-2.01 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 7.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.49 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.32-8.37 (m, 1H), 8.50 (brs, 3H) 。

25

5 - [4 - (1-アミノ-1-エチルプロピル) フェニル] - 4 - ジメチルア

ミノ-1 H-インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5-25)

R f 値 : 0.51 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 323 ($M^+ + 1$)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.91-2.12 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 4H), 8.29-8.33 (m, 1H), 8.55-8.68 (m, 3H)。

- 10 5-[4-(1-アミノエチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1 H-インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5-26)

融点 : 180-182°C (分解)。

R f 値 : 0.47 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (EI, m/z) : 280 (M^+)。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.79 (s, 6H), 4.39-4.52 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.55 (m, 4H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (brs, 3H)。

- 20 5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-クロロピリジン-2-イル]-1 H-インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5-27)

融点 : 179-182°C。

R f 値 : 0.47 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 287 ($M^+ + 1$)。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.73 (s, 6H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.13-8.14 (m, 1H), 8.18 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.85-8

. 98 (m, 3H)。

5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - エチル - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 28)

5 融点 : 247-255°C (分解)。

R f 値 : 0.44 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 281 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.19 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.78 (s, 6H), 2.97 (q, J=7.6Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.52 (dd, J₁=8.5Hz, J₂=0.9Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.31 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.43-8.47 (m, 1H), 9.00-9.21 (m, 4H)。

5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - シクロプロピル - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 29)

15 融点 : 209-213°C (分解)。

R f 値 : 0.47 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 293 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 0.47-0.53 (m, 2H), 0.86-0.93 (m, 2H), 1.78 (s, 6H), 2.41-2.50 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H), 8.99-9.10 (m, 4H)。

5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ビニル - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 30)

25 融点 : 162-166°C (分解)。

R f 値 : 0.35 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

0.1 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 279 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.75 (s, 6H), 5.59 (dd, J1=11.5Hz, J2=1.2Hz, 1H), 5.98 (dd, J1=17.8Hz, J2=1.2Hz, 1H), 6.92 (dd, J1=17.8Hz, J2=11.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.9Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.40 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.91-8.98 (m, 4H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ジエチルアミノ - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 3 1)

10 融点 : 182-184°C (分解)。

Rf 値 : 0.51 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.1 (V/V/V))。

0.1 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 323 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 0.78-1.04 (m, 6H), 1.68 (s, 6H), 3.00-3.17 (m, 4H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.39-7.74 (m, 4H), 8.21 (s, 1H), 8.50 (brs, 3H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 3 2)

20 融点 : 202-203°C (分解)。

Rf 値 : 0.11 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 4 : 1 : 0.5 (V/V/V))。

0.5 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 296 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.70 (s, 6H), 3.02 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.61 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.18 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.68 (brs, 3H)。

5-〔5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル〕-4-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-インダゾール 3塩酸塩 (化合物5-33)

R_f値: 0.44 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.

5 01 (V/V/V))。

マスペクトル (CI, *m/z*): 297 (*M*⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.74 (s, 6H), 3.16 (t, *J*=7.1Hz, 2H), 3.73 (t, *J*=7.1Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*₁=8.5Hz, *J*₂=1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.3Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*₁=8.3Hz, *J*₂=2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=1.0Hz, 1H), 8.59-8.82 (m, 3H), 8.86 (d, *J*=2.4Hz, 1H)。
10

5-〔4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル〕-4-(1-ヒドロキシエチル)-1*H*-インダゾール 2塩酸塩 (化合物5-34)

性状: 白色粉末。

15 R_f値: 0.25 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 10:1:0. . . 1 (V/V/V))。

マスペクトル (CI, *m/z*): 296 (*M*⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.43 (d, *J*=6.5Hz, 3H), 1.70 (s, 6H), 4.95 (q, *J*=6.5Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.45 (dd, *J*₁=8.5Hz, *J*₂=1.0Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 8.35 (d, *J*=1.0Hz, 1H), 8.65-8.81 (m, 3H)。
20

5-〔4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル〕-4-ヒドロキシメチル-1*H*-インダゾール 2塩酸塩 (化合物5-35)

性状: 白色粉末。

25 R_f値: 0.18 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 10:1:0. . . 1 (V/V/V))。

マスペクトル (C I, m/z) : 282 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.70 (s, 6H), 4.68 (s, 2H), 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.64 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.28 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.59-8.77 (m, 3H) 。

5

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - シアノ - 1 H - インダゾール 1 塩酸塩 (化合物 5 - 36)

性状 : 白色粉末。

融点 : 270-272°C。

10 R f 値 : 0.38 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1 (V/V/V)) 。

マスペクトル (C I, m/z) : 277 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.71 (s, 6H), 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.81 (m, 4H), 8.02 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.68-8.85 (m, 3H), 13.85 (brs, 1H)

15 。

6 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 37)

融点 : 265-269°C。

20 R f 値 : 0.44 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)) 。

マスペクトル (C I, m/z) : 252 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.69 (s, 6H), 7.44 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 3H), 7.85 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.1

25 1 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.73 (brs, 3H) 。

1-アセチル-6-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 2塩酸塩 (化合物5-38)

融点: 225-230°C。

Rf値: 0.64 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.

5 01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 294 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.69 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.76 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.01 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H), 8.60 (brs, 3H)。

10

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩 (化合物5-39)

融点: 244-247°C (分解)。

Rf値: 0.44 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.

15 01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 317 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.61 (s, 6H), 6.18 (dd, $J_1=2.2\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 2H), 6.80 (dd, $J_1=2.2\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.67 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 8.46 (brs, 3H), 13.47 (brs, 1H)。

20

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-イソプロポキシ-1H-インダゾール 2塩酸塩 (化合物5-40)

融点: 242-246°C (分解)。

Rf値: 0.39 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.

25 01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 310 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.13 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H), 1.68 (s, 6H), 4.52 (septet, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 8.18 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.65 (brs, 3H)。

- 5 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 4 1)

融点 : 205-208°C (分解) 。

R f 値 : 0.46 (クロロホルム : メタノール : 28% アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)) 。

- 10 マススペクトル (C I , m/z) : 335 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.35-1.55 (m, 6H), 1.68 (s, 6H), 3.00-3.12 (m, 4H), 7.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.62 (m, 4H), 8.23 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.61 (brs, 3H)。

- 15 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 4 2)

融点 : 218-224°C (分解) 。

R f 値 : 0.44 (クロロホルム : メタノール : 28% アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)) 。

- 20 マススペクトル (E I , m/z) : 320 (M^+) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.67 (s, 6H), 1.71-1.80 (m, 4H), 3.18-3.34 (m, 4H), 6.91 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.57 (brs, 3H)。

- 25 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 4 3)

融点：268-272℃（分解）。

R f 値：0.39（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝5：1：0.01（V/V/V））。

マススペクトル（CI, m/z）：337（M⁺ + 1）。

- 5 ¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：1.68(s, 6H), 3.05-3.11(m, 4H), 3.50-3.68(m, 4H), 7.17(d, J=8.5Hz, 1H), 7.25(dd, J1=8.5Hz, J2=0.8Hz, 1H), 7.55-7.64(m, 4H), 8.28(d, J=0.8Hz, 1H), 8.55-8.67(m, 3H)。

- 10 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール 2塩酸塩（化合物5-44）

融点：258-261℃（分解）。

R f 値：0.34（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝5：1：0.01（V/V/V））。

マススペクトル（CI, m/z）：282（M⁺ + 1）。

- 15 ¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：1.68(s, 6H), 4.07(s, 3H), 7.24(dd, J1=8.5Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.29(d, J=8.5Hz, 1H), 7.53-7.62(m, 4H), 8.37(d, J=0.7Hz, 1H), 8.61-8.73(m, 3H)。

- 20 5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール 3塩酸塩（化合物5-45）

融点：195-201℃（分解）。

R f 値：0.32（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝5：1：0.01（V/V/V））。

マススペクトル（CI, m/z）：283（M⁺ + 1）。

- 25 ¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：1.76(s, 6H), 4.26(s, 3H), 7.31(dd, J1=8.6Hz, J2=1.0Hz, 1H), 7.68(d, J=8.6Hz, 1H), 8.14(d, J=8.3Hz, 1H), 8.39-8.47(m, 1H),

8. 52-8. 53 (m, 1H), 8. 95 (d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 97-9. 13 (m, 3H)。

5 - [5 - (1 - アミノシクロペンチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 4 6)

5 融点 : 195-203℃ (分解) 。

R f 値 : 0. 41 (クロロホルム : メタノール : 2 8 % アンモニア水 = 5 : 1 : 0 . 0 1 (V / V / V)) 。

マススペクトル (C I , m / z) : 309 (M⁺ + 1) 。

¹H - N M R スペクトル (DMSO-d₆ , δ ppm) : 1. 70-2. 05 (m , 4H) , 2. 20-2. 37 (m , 4H) , 4 . 26 (s , 3H) , 7. 31 (dd , J1=8. 6Hz , J2=1. 0Hz , 1H) , 7. 69 (d , J=8. 6Hz , 1H) , 8. 12 (d , J=8. 3Hz , 1H) , 8. 34-8. 40 (m , 1H) , 8. 52-8. 53 (m , 1H) , 8. 79-8. 95 (m , 4H) 。

5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - エトキシ - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 4 7)

15 性状 : 黄色粉末。

融点 : 198-201℃。

R f 値 : 0. 39 (クロロホルム : メタノール : 2 8 % アンモニア水 = 1 0 : 1 : 0 . 1 (V / V / V)) 。

マススペクトル (C I , m / z) : 297 (M⁺ + 1) 。

20 ¹H - N M R スペクトル (DMSO-d₆ , δ ppm) : 1. 36 (t , J=6. 9Hz , 3H) , 1. 77 (s , 6H) , 4. 5 8 (q , J=6. 9Hz , 2H) , 7. 32 (dd , J1=8. 5Hz , J2=1. 0Hz , 1H) , 7. 69 (d , J=8. 5Hz , 1H) , 8. 21 (d , J =8. 8Hz , 1H) , 8. 44-8. 51 (m , 2H) , 8. 97 (d , J=2. 4Hz , 1H) , 9. 00-9. 18 (m , 3H) 。

25 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 4 8)

融点 : 194-198℃ (分解) 。

R f 値 : 0.12 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マスペクトル (CI, m/z) : 268 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) 1.68 (s, 6H), 7.05 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.32 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (brs, 3H), 10.06 (brs, 1H)。

5 - [4 - (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 4-エトキシ-1H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5-49)

10 融点 : 248-256°C (分解)。

R f 値 : 0.34 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マスペクトル (CI, m/z) : 296 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.68 (s, 6H), 4.32 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.26 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.70 (m, 4H), 8.28 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.62 (brs, 3H)。

5 - [5 - (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] - 4-イソプロポキシ-1H-インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5-50)

20 融点 : 211-213°C。

R f 値 : 0.39 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マスペクトル (CI, m/z) : 311 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.22 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H), 1.74 (s, 6H), 4.77-4.86 (m, 1H), 7.34 (dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.23-8.35 (m, 2H), 8.87 (brs, 3H), 8.93 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)。

5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] - 4 -
メトキシ - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 5 1)

融点: 204-206°C (分解)。

5 R f 値: 0.41 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 311 (M⁺ + 1)

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.85 (t, J=7.3Hz, 6H), 1.95-2.25 (m, 4H), 4.29 (s, 3H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.3

10 5-8.47 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.87-9.4 (m, 1H), 9.00-9.24 (m, 3H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - n - プロポキシ - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 5 2)

融点: 237-243°C (分解)。

15 R f 値: 0.41 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 310 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.89 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.58-1.69 (m, 8H), 4.22 (t, J=6.5Hz, 2H), 7.26 (dd, J₁=8.5Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.5

20 5-7.64 (m, 4H), 8.28 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.65 (brs, 3H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ジフルオロメトキシ - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 5 3)

融点: 227-230°C (分解)。

25 R f 値: 0.32 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

マスペクトル (C I, m/z) : 318 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.69 (s, 6H), 7.20 (t, $^3J_{F-H}=73.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.70 (m, 5H), 8.14 (d, 0.7Hz, 1H), 8.63 (brs, 3H) 。

- 5 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 5 4)

R f 値 : 0.35 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)) 。

マスペクトル (C I, m/z) : 350 ($M^+ + 1$) 。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.73 (s, 6H), 4.91 (q, $^3J_{F-H}=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.55-65 (m, 4H), 8.33 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.60 (brs, 3H) 。

- 15 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - n - ブトキシ - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 5 5)

融点 : 227-229°C (分解) 。

R f 値 : 0.36 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)) 。

マスペクトル (E I, m/z) : 323 (M^+) 。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.39 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 4.24 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 4H), 8.28 (s, 1H), 8.42-8.55 (m, 3H) 。

- 25 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (2 - フルオロエトキシ) - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 5 6)

R f 値 : 0.31 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V)) 。

0.1 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 314 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 4.46-4.77 (m, 4H), 7.29 (d, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.66 (m, 4H), 8.30 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.50 (brs, 3H)。

4-アリルオキシ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]
-1*H*-インダゾール 2塩酸塩 (化合物 5-57)

融点: 205-207°C (分解)。

10 Rf値: 0.33 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.1 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 308 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 4.83 (ddd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, $J_3=1.5\text{Hz}$, 2H), 5.15 (ddd, $J_1=10.5\text{Hz}$, $J_2=3.4\text{Hz}$, $J_3=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.30 (ddd, $J_1=17.1\text{Hz}$, $J_2=3.4\text{Hz}$, $J_3=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.92-6.05 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 8.63 (brs, 3H)。

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-*n*-
-プロポキシ-1*H*-インダゾール 3塩酸塩 (化合物 5-58)

20 融点: 194-198°C (分解)。

Rf値: 0.38 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.1 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 311 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.93 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.68-1.80 (m, 8H), 4.46 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.33 (dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.40-8.44 (m, 2H), 8.95-9.08 (m, 4H)。

5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ジ
フルオロメトキシ - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 59)

融点 : 170-173°C。

5 R f 値 : 0.37 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 319 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.73 (s, 6H), 7.31 (t, ²J_{F-H}=73.7Hz, 1H),
7.60 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.88 (dd, J1=8.3Hz, J2=0.7H
10 z, 1H), 8.10 (dd, J1=8.3Hz, J2=2.4Hz, 1H), 8.18 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.69 (brs, 3H), 8.90 (dd, J1=2.4Hz, J2=0.7Hz, 1H)。

5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] - 4 -
エトキシ - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 60)

15 融点 : 200-202°C (分解)。

R f 値 : 0.49 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 325 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 0.85 (t, J=7.3Hz, 6H), 1.34 (t, J=7.0Hz
20 , 3H), 1.95-2.30 (m, 4H), 4.58 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.33 (dd, J=8.8Hz, J=0.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.40-8.55 (m, 2H), 8.92 (d, J=2.2Hz, 1H), 9.00-9.25 (m, 3H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピリジン -
25 4 - イル) - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 61)

融点 : 266-269°C (分解)。

R f 値 : 0.31 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 329 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.62 (s, 6H), 7.26 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.80 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.59-8.70 (m, 3H), 8.77 (dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.4\text{Hz}$, 2H)。

5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (ピリジン-3-イル) -1*H*-インダゾール 3塩酸塩 (化合物 5-62)

10 R f 値 : 0.32 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 329 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.59 (s, 6H), 7.24 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.54 (dd, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 15 7.85 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.44-8.50 (m, 4H), 8.58 (dd, $J_1=5.0\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H)。

5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (ピリジン-2-イル) -1*H*-インダゾール 3塩酸塩 (化合物 5-63)

20 融点 : 210-214°C (分解)。

R f 値 : 0.28 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.01 (V/V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 329 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.59 (s, 6H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.36-7.63 (m, 4H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.40-8.50 (m, 3H), 8.67-8.70 (m, 1H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピラゾール
- 4 - イル) - 1 H-インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 6 4)

融点 : 259-267°C (分解)。

R f 値 : 0.15 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.

5 0 1 (V/V/V))。

マスペクトル (C I, m/z) : 318 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.66 (s, 6H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.47-7.
.53 (m, 5H), 8.05 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.62 (brs, 3H)。

10 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - (ピラゾール - 4 - イル) - 1 H-インダゾール 4 塩酸塩 (化合物 5 - 6 5)

R f 値 : 0.17 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 : 1 : 0.

0 1 (V/V/V))。

マスペクトル (C I, m/z) : 319 ($M^+ + 1$)。

15 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.71 (s, 6H), 7.35 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.4
8-7.59 (m, 4H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.10 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.71-8.80 (m, 3H), 8.88 (d, J=
2.4Hz, 1H)。

20 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (オキサゾー
ル - 5 - イル) - 1 H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 6 6)

性状 : 微黄色粉末。

融点 : 212-214°C (分解)。

R f 値 : 0.27 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10 : 1 : 0.

1 (V/V/V))。

25 マスペクトル (C I, m/z) : 319 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.69 (s, 6H), 6.60 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.

7Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.68 (dd, J1=8.7Hz, J2=1.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61-8.78 (m, 3H)。

5 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (ピラゾール-3-イル) -1H-インダゾール 3塩酸塩 (化合物5-67)

性状：黄色粉末。

Rf値：0.15 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=10：1：0.1 (V/V/V))。

マスペクトル (CI, m/z) : 318 (M⁺ + 1)。

10 ¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.66 (s, 6H), 5.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (dd, J1=8.5Hz, J2=1.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.66-8.82 (m, 3H)。

15 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (イソオキサゾール-5-イル) -1H-インダゾール 2塩酸塩 (化合物5-68)

性状：淡黄色粉末。

融点：256-258℃ (分解)。

Rf値：0.41 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=10：1：0.1 (V/V/V))。

20 マスペクトル (CI, m/z) : 319 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.68 (s, 6H), 6.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.79 (dd, J1=8.5Hz, J2=1.0Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.63-8.80 (m, 3H)。

25 5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] -4-ヒドロキシ-1H-インダゾール 3塩酸塩 (化合物5-69)

融点：255-260℃（分解）。

R f 値：0.40（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝5：1：0.01（V/V/V））。

マスペクトル（CI, m/z）：269（M⁺ + 1）。

- 5 ¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：1.74(s, 6H), 7.08(dd, J1=8.8Hz, J2=0.9Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 1H), 8.21(d, J=0.9Hz, 1H), 8.26(d, J=8.8Hz, 1H), 8.33(dd, J1=8.8Hz, J2=2.3Hz, 1H), 8.82(d, J=2.3Hz, 1H), 8.89-9.01(m, 3H)。

- 10 5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-シクロプロピルオキシ-1H-インダゾール 3塩酸塩（化合物5-70）

融点：203-205℃（分解）。

R f 値：0.52（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝5：1：0.01（V/V/V））。

マスペクトル（CI, m/z）：309（M⁺ + 1）。

- 15 ¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：0.88-0.92(m, 4H), 1.76(s, 6H), 4.53-4.56(m, 1H), 7.31(dd, J1=8.5Hz, J2=0.9Hz, 1H), 7.65(d, J=8.5Hz, 1H), 8.10(d, J=8.5Hz, 1H), 8.47-8.51(m, 1H), 8.65(d, J=0.9Hz, 1H), 8.96(d, J=2.2Hz, 1H), 9.00-9.12(m, 3H)。

- 20 5-[5-(1-アミノ-1-エチルプロピル)ピリジン-2-イル]-4-シクロプロピルオキシ-1H-インダゾール 3塩酸塩（化合物5-71）

融点：207-209℃（分解）。

R f 値：0.58（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝5：1：0.01（V/V/V））。

- 25 マスペクトル（CI, m/z）：337（M⁺ + 1）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：0.85-0.91(m, 10H), 1.85-2.31(m, 4H),

4. 50-4. 59 (m, 1H), 7. 32 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 68 (d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 55 (d, J=8. 5Hz, 1H),
8. 30-4. 2 (m, 1H), 8. 65 (s, 1H), 8. 80-9. 5 (m, 1H), 8. 91-9. 20 (m, 3H)。

5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) フェニル] - 4 - ジフルオロ
5 メトキシ - 1 H - インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 5 - 7 2)

融点 : 234-237℃。

R f 値 : 0. 54 (クロロホルム : メタノール : 2 8 % アンモニア水 = 5 : 1 : 0 .
0 1 (V / V / V)) 。

マススペクトル (C I , m / z) : 346 (M⁺ + 1) 。

10 ¹H - NMR スペクトル (DMSO-d₆ , δ ppm) : 0. 80 (dd, J1=7. 3Hz, J2=7. 3Hz, 6H), 1. 9
7 (dq, J1=15. 1Hz, J2=7. 3Hz, 2H), 2. 10 (dq, J1=15. 1Hz, J2=7. 3Hz, 2H), 7. 14 (t, ²J_{F-H}=73.
6Hz, 1H), 7. 45 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 50-7. 62 (m, 5H), 8. 13 (d, J=0. 7Hz, 1H), 8. 59-8. 76 (m
, 3H) 。

15 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - シ
クロプロピルメチルオキシ - 1 H - インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 5 - 7 3)

融点 : 270-272℃ (分解) 。

R f 値 : 0. 68 (クロロホルム : メタノール : 2 8 % アンモニア水 = 5 : 1 : 0 .
0 1 (V / V / V)) 。

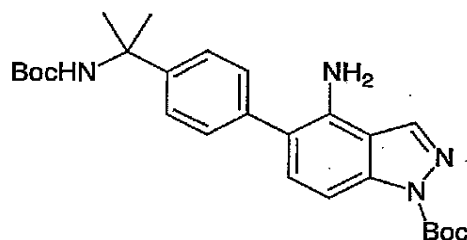
20 マススペクトル (C I , m / z) : 323 (M⁺ + 1) 。

¹H - NMR スペクトル (DMSO-d₆ , δ ppm) : 0. 25-0. 34 (m, 2H), 0. 45-0. 53 (m, 2H), 1
. 11-1. 26 (m, 1H), 1. 78 (s, 6H), 4. 35 (d, J=7. 1Hz, 2H), 7. 35 (dd, J1=8. 5Hz, J2=1. 0Hz, 1H
) , 7. 69 (d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 32 (d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 45 (d, J=1. 0Hz, 1H), 8. 55-8. 65 (m, 1H
) , 9. 01 (d, J=2. 2Hz, 1H), 9. 08-9. 30 (m, 3H) 。

25

(実施例 6)

4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール (化合物 6-1) の合成



- 5 1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1*H*-インダゾール (化合物 1-7) 336 mg (0.68 mmol) に 1,4-ジオキサン 10 ml、エタノール 20 ml を加え、5%パラジウム-炭素 (含水) 672 mg のエタノール 10 ml 懸濁液を添加し、水素雰囲気下、室温で 1 時間撹拌した。
- 10 反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 225 mg を白色粉末として得た。(収率 81%)
- R_f 値: 0.45 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1 (V/V))。
- 15 マススペクトル (FAB, *m/z*): 466 (*M*⁺+1)。
- ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.40 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 1.73 (s, 9H), 4.98 (brs, 1H), 7.30 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H)。
- 20 以下、化合物 6-1 の製造方法に準じて、化合物 6-2~5 を製造した。

4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-1*H*-インダゾール (化合物 6-

2)

R f 値 : 0.32 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (FAB, *m/z*) : 438 (M⁺) 。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.49 (s, 9H), 1.73 (s, 9H), 4.25-4.40 (m, 4
5 H), 4.92 (brs, 1H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 7.57 (dd, J1=8.5Hz, J2=0.
7Hz, 1H), 8.14 (d, J=0.7Hz, 1H) 。

4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-
-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル)フェニル]-1*H*-インダゾール
10 (化合物 6-3)

R f 値 : 0.40 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (FAB, *m/z*) : 492 (M⁺) 。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.39 (brs, 9H), 1.73 (s, 9H), 1.79-1.94 (m
15 , 4H), 2.06-2.27 (m, 4H), 4.31 (brs, 2H), 4.91 (brs, 1H), 7.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.38-7.
42 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 8.14 (d, J=0.7Hz, 1H) 。

4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-
-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)フェニル]-1*H*-インダ
ゾール (化合物 6-4)

20 R f 値 : 0.22 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (EI, *m/z*) : 494 (M⁺) 。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 0.80 (t, J=7.3Hz, 6H), 1.42 (brs, 9H), 1.7
3 (s, 9H), 1.90-2.14 (m, 4H), 4.29 (brs, 2H), 4.81 (brs, 1H), 7.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.3
8-7.45 (m, 4H), 7.55-7.58 (m, 1H), 8.14 (d, J=0.7Hz, 1H) 。

25

4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-

ーブトキシカルボニルアミノエチル) フェニル] - 1H-インダゾール (化合物 6-5)

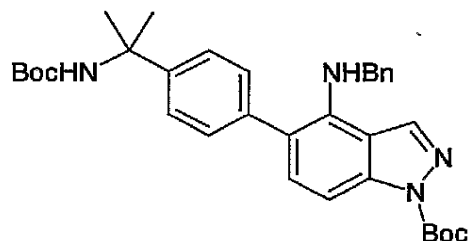
Rf 値: 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マスペクトル (FAB, m/z): 452 (M⁺)。

- 5 ¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.30-1.47 (m, 12H), 1.64 (s, 9H), 4.61-4.75 (m, 1H), 5.77 (brs, 2H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 5H), 8.59 (d, J=0.7Hz, 1H)。

(実施例 7)

- 10 4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 1H-インダゾール (化合物 7) の合成



- 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 1H-インダゾール (化合物 6-1) 47 mg (0.10 mmol) に、ベンズアルデヒド 11 mg (0.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 1 ml 溶液及び酢酸 7.0 mg (0.12 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 1 ml 溶液を加え、次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 28 mg (0.13 mmol) を添加し、アルゴン気流下、室温で 1.5 時間攪拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 42 mg (0.20 mmol) を追加し、室温で 17.5 時間攪拌した。

その後、ベンズアルデヒド 11 mg (0.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 1 ml 溶液、酢酸 7.0 mg (0.12 mmol) の 1,2-ジクロロエ

タン 1 m l 溶液及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 42 m g (0.20 mmol) を添加し、室温で 24 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 20 m l に注加し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル 30 m l \times 2 で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1 (V/V)）に付し、

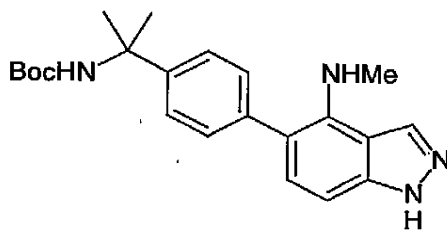
5 目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 28 m g を白色粉末として得た。
(収率 49%)

10 R f 値 : 0.29 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.40 (brs, 9H), 1.66 (s, 6H), 1.70 (s, 9H), 4.69 (s, 2H), 4.80-5.03 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 6H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H)。

15 (実施例 8)

5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルアミノ-1*H*-インダゾール (化合物 8) の合成



4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール (化合物 6-1) 47 m g (0.10 mmol) にオルト蟻酸エチル 2 m l を加え、アルゴン気流下、100℃で1時間撹拌した。

その後、減圧濃縮し、得られた残渣にエタノール 3 m l を加え、水素化ホウ素ナ

トリウム 40 mg (1.1 mmol) を添加し、アルゴン気流下、室温で 17.5 時間撹拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム 200 mg (5.3 mmol) を追加し、加熱還流条件で 7 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、クロロホルム 50 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 4.2 mg を白色粉末として得た。（収率 11%）

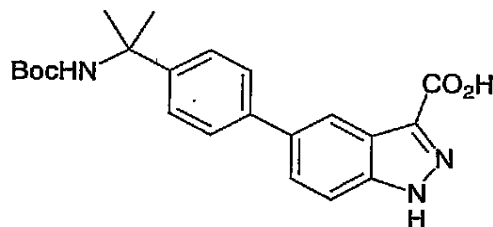
R_f 値 : 0.38 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 381 (*M*⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.40 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 4.99 (brs, 1H), 6.82 (dd, J₁=8.3 Hz, J₂=0.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 8.29 (d, J=0.8 Hz, 1H)。

(実施例 9)

5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-カルボキシー-1*H*-インダゾール (化合物 9) の合成



5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1*H*-インダゾール (化合物 4-1) 120 mg (0.29 mmol) にテトラヒドロフラン 10 ml、メタノール 4 ml 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加え、75℃で 7 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を10重量%クエン酸水溶液50mlに注加し、クロロホルム200mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、標記の化合物21mgを白色粉末として得た。(収率18%)

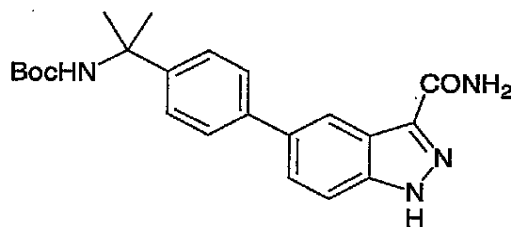
マスペクトル(CI, m/z): 396 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35(brs, 9H), 1.54(s, 6H), 7.22(brs, 1H), 7.44(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.61(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.70-7.80(m, 2H), 8.27(s, 1H), 12.96(brs, 1H), 13.82(brs, 1H)。

10

(実施例10)

3-アミノカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール(化合物10)の合成



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-カルボキシー-1H-インダゾール(化合物9)21mg(0.053mmol)に1,1'-カルボニルジイミダゾール11mg(0.068mmol)、テトラヒドロフラン2mlを加え、アルゴン気流下、45℃で30分間攪拌した。室温に冷却後、28%アンモニア水溶液2mlを加え、室温で30分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液20mlに注加し、酢酸エチル30mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ

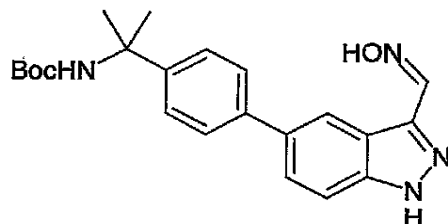
ルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 14 mg を白色粉末として得た。（収率 67%）

R_f 値：0.15（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

- 5 ¹H-NMR スペクトル（DMSO-*d*₆, δ ppm）：1.36 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 7.21 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.59-7.74 (m, 5H), 8.37-8.38 (m, 1H), 13.55 (brs, 1H)。

（実施例 11）

- 10 5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシイミノメチル-1*H*-インダゾール（化合物 11-1）の合成



- 15 5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ホルミル-1*H*-インダゾール（化合物 4-2）114 mg（0.300 mmol）のエタノール 25 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 194 mg（1.50 mmol）のエタノール 1 ml 溶液を加えた。次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩 83.0 mg（1.29 mmol）を添加し、室温で 7 時間撹拌した。

- 20 反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エ

チル = 2 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 105 mg を白色粉末として得た。(収率 89%)

Rf 値 : 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マスペクトル (CI, m/z) : 395 (M⁺ + 1)。

- 5 ¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.35 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 7.19 (brs, 1H), 7.43 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.64 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.72 (dd, J1=8.8Hz, J2=1.7Hz, 1H), 8.26-8.27 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 13.38 (brs, 1H)。

- 10 以下、化合物 11-1 の製造方法に準じて、化合物 11-2 を製造した。

5 - [4 - (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 4-ヒドロキシイミノメチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 11-2)

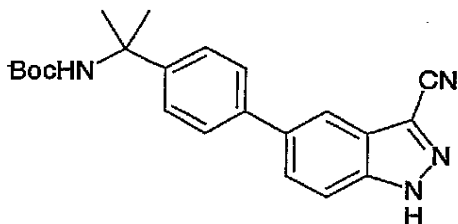
- 15 Rf 値 : 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マスペクトル (CI, m/z) : 479 (M⁺ + 1)。

- ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.39 (brs, 9H), 1.63-1.85 (m, 9H), 2.02-2.13 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.96 (brs, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.79 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.9Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.71 (d, J=0.9Hz, 1H)。
- 20

(実施例 12)

5 - [4 - (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 3-シアノ-1H-インダゾール (化合物 12-1) の合成



5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシイミノメチル - 1*H*-インダゾール (化合物 11 - 1) 45 mg (0.11 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 220 mg (1.7 mmol) のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液及び無水トリフルオロ酢酸 240 mg (1.1 mmol) のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を 0℃ で加えた。0℃ で 2 時間撹拌後、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 100 mg (0.77 mmol) のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液及び無水トリフルオロ酢酸 100 mg (0.48 mmol) のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を加え、0℃ で 1 時間撹拌した。次いで、28% アンモニア水 5 ml を加え、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml に注加し、酢酸エチル 50 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 25 mg を白色粉末として得た。(収率 58%)

R_f 値: 0.43 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

20 マススペクトル (CI, *m/z*) : 377 (*M*⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm) : 1.35 (brs, 9H), 1.54 (s, 6H), 7.21 (brs, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81-7.88 (m, 2H), 8.06-8.07 (m, 1H)。

以下、化合物 12-1 の製造方法に準じて、化合物 12-2 を製造した。

5 5- [4- (1- *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)
フェニル] -4-シアノ-2- (テトラヒドロピラン-2-イル) -2*H*-イン
ダゾール (化合物 12-2)

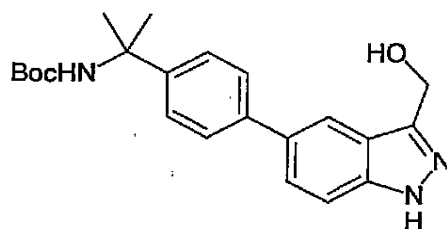
R_f 値: 0.55 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

マスマスペクトル (EI, *m/z*): 460 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.39 (brs, 9H), 1.63-1.88 (m, 9H), 2.01-2
10 .32 (m, 3H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 1H), 4.97 (brs, 1H), 5.72-5.77 (m, 1H), 7.
45 (d, *J*=9.0Hz, 1H), 7.50-7.64 (m, 4H), 7.98 (dd, *J*₁=9.0Hz, *J*₂=0.9Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=0.
.9Hz, 1H)。

(実施例 13)

15 5- [4- (1- *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)
フェニル] -3-ヒドロキシメチル-1*H*-インダゾール (化合物 13-1) の
合成



5- [4- (1- *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)
20 フェニル] -3-ホルミル-1*H*-インダゾール (化合物 4-2) 11mg (0.
029mmol) のエタノール 3ml 溶液にアルゴン気流下撹拌しながら水素化
ホウ素ナトリウム 2.0mg (0.053mmol) を加え、室温で 30 分間撹
拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 50 ml を
加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶出溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を
5 含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 10 mg を白色粉末として得
た。(収率 91%)

Rf 値; 0.32 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*): 382 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 4.82 (d, $J=$
10 5.6 Hz, 2H), 5.24 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.53-7.67 (m,
4H), 8.09-8.10 (m, 1H), 12.80 (brs, 1H)。

以下、化合物 13-1 の製造方法に準じて、化合物 13-2 ~ 3 を製造した。

15 5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)
フェニル]-4-ヒドロキシメチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-
2*H*-インダゾール (化合物 13-2)

Rf 値: 0.74 (酢酸エチル)。

マススペクトル (EI, *m/z*): 465 (M^+)。

20 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.39 (brs, 9H), 1.58-1.86 (m, 10H), 1.99-
2.13 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.89 (d, $J=5.4$ Hz,
, 2H), 4.96 (brs, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 7.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.4
2-7.48 (m, 2H), 7.69 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=0.7$ Hz, 1H)。

25 5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)
フェニル]-4-(1-ヒドロキシエチル)-2-(テトラヒドロピラン-2-

イル) - 2H-インダゾール (化合物 13-3)

性状: 白色粉末。

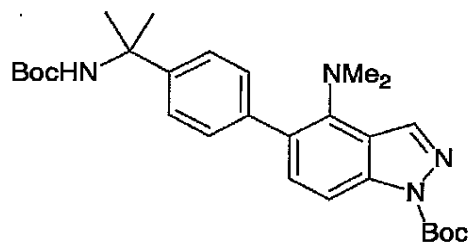
Rf 値: 0.29 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

マススペクトル (EI, *m/z*): 479 (M^+)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.39 (brs, 9H), 1.59 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.83 (m, 9H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.96 (brs, 1H), 5.19 (q, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.65-5.72 (m, 1H), 7.12 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.56 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

10 (実施例 14)

1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1H-インダゾール (化合物 14-1) の合成



- 15 4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 6-1) 470 mg (1.01 mmol) のメタノール 60 ml 溶液に、38%ホルムアルデヒド水溶液 4.00 ml (50.6 mmol)、5%パラジウム-炭素 (含水) 940 mg の酢酸エチル 10 ml 懸濁液を加え、水素
- 20 雰囲気下、室温で4時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 200 ml を加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 408 mg を白色粉末として得た。（収率 82%）

R_f 値：0.44（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

5 マススペクトル（C I, *m/z*）：495（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：1.38 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 1.73 (s, 9H), 2.81 (s, 6H), 4.94 (brs, 1H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.35 (d, J=0.7Hz, 1H)。

10 以下、化合物 14-1 の製造方法に準じて、化合物 14-2～6 を製造した。

1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1*H*-インダゾール（化合物 14-2）

15 R_f 値：0.55（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

マススペクトル（E I, *m/z*）：466（M⁺）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：1.48 (s, 9H), 1.73 (s, 9H), 2.82 (s, 6H), 4.36-4.38 (m, 2H), 4.88 (brs, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.36 (d, J=1.0Hz, 1H)。

20

1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1*H*-インダゾール（化合物 14-3）

R_f 値：0.37（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

25 マススペクトル（E I, *m/z*）：520（M⁺）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：1.35 (brs, 9H), 1.72 (s, 9H), 1.77-1.89 (m

, 4H), 2.04-2.33 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 4.88 (brs, 1H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 8.35 (d, J=0.7Hz, 1H)。

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1H-インダゾール (化合物 14-4)

Rf 値: 0.48 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マススペクトル (EI, m/z): 522 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 0.78 (t, J=7.3Hz, 6H), 1.41 (brs, 9H), 1.73 (s, 9H), 1.90-2.16 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 4.80 (brs, 1H), 7.35-7.38 (m, 5H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.35 (d, J=0.7Hz, 1H)。

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1H-インダゾール (化合物 14-5)

Rf 値: 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

マススペクトル (FAB, m/z): 480 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.30-1.44 (m, 12H), 1.65 (s, 9H), 2.76 (s, 6H), 4.61-4.72 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 6H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)。

20

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジエチルアミノ-1H-インダゾール (化合物 14-6)

Rf 値: 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

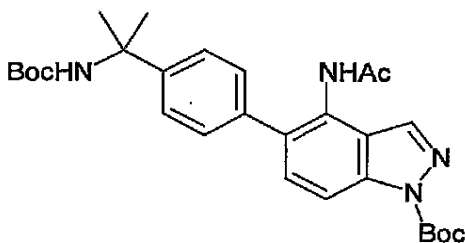
25 マススペクトル (CI, m/z): 523 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 0.95 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.38 (brs, 9H), 1.6

8 (s, 6H), 1.73 (s, 9H), 3.10 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H), 4.93 (brs, 1H), 7.38 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.40–7.44 (m, 4H), 7.86 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H)。

(実施例 15)

- 5 4-(N-アセチルアミノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 15) の合成



- 10 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 6-1) 238 mg (0.510 mmol) に酢酸 5 ml 及び無水酢酸 2.5 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。

- 15 反応終了後、反応溶液を水 100 ml に注加し、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 254 mg を白色粉末として得た。(収率 98%)

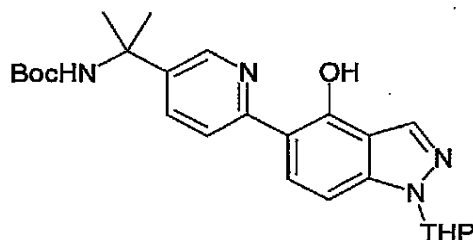
Rf 値: 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 (V/V))。

- 20 マススペクトル (FAB, m/z): 509 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.40 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 1.73 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 5.02 (brs, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.45–7.53 (m, 3H), 8.08–8.12 (m, 1H), 8.21 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H)。

(実施例 16)

5 5- [5- (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (化合物 16-1)



4-ベンジルオキシ-5- [5- (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (化合物 1-12) 7.55 g (13.9 mmol)
 10) にテトラヒドロフラン 50 ml 及びエタノール 100 ml 溶液を加え、5%パラジウム-炭素 (含水) 3.32 g のエタノール 50 ml 懸濁液を添加し、水素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解させ、*n*-ヘキサン 200 ml を添加し、
 15 生成した固体を濾取することにより、標記の化合物 5.70 g を微黄色粉末として得た。(収率 91%)

Rf 値: 0.45 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*): 453 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.37 (brs, 9H), 1.60-1.85 (m, 9H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.51-2.63 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.97 (brs, 1H), 5.65-5.70 (m, 1H), 7.06 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.86 (m, 3H), 8.24 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.52 (dd, $J_1=2.2\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 15.84 (brs, 1H)。
 20

以下、実施例 16-1 の製造方法に準じて化合物 16-2~4 を製造した。

5 5- [5- (1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)
ピリジン-2-イル] -4-ヒドロキシ-2- (テトラヒドロピラン-2-イル)
)-2*H*-インダゾール (化合物 16-2)

R_f 値 : 0.32 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (EI, *m/z*) : 452 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm) : 1.34 (brs, 9H), 1.51-1.90 (m, 9H), 1.9
2-2.08 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 1H), 5.67-5.73 (m,
10 1H), 7.11 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.83 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.90 (dd, J1=8.8Hz, J
2=2.2Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 16.07 (brs, 1H
)。

15 5- [4- (1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)
フェニル] -4-ヒドロキシ-1- (テトラヒドロピラン-2-イル) -1*H*-
インダゾール (化合物 16-3)

R_f 値 : 0.24 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 452 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm) : 1.35 (brs, 9H), 1.48-1.58 (m, 8H), 1.7
20 3-1.79 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.34-2.49 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.87-3.92 (m,
1H), 5.73-5.78 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.
30 (s, 1H), 10.07 (brs, 1H)。

25 5- [4- (1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-エチルプロピル
フェニル] -4-ヒドロキシ-1- (テトラヒドロピラン-2-イル) -1*H*-
インダゾール (化合物 16-4)

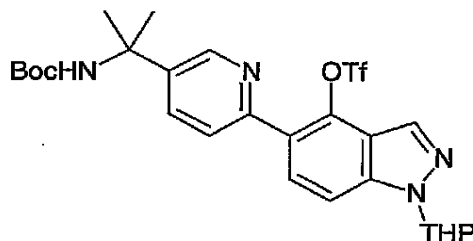
R_f 値 : 0.20 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z) : 480 ($M^+ + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm) : 0.61 (t, *J*=7.3Hz, 3H), 0.68 (t, *J*=7.3Hz, 3H), 1.36 (brs, 9H), 1.52-2.10 (m, 9H), 2.25-2.68 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 5.73-5.79 (m, 1H), 6.79 (brs, 1H), 7.18 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 9.11 (brs, 1H)。

(実施例 17)

5- [5- (1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] -1- (テトラヒドロピラン-2-イル) -4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1*H*-インダゾール (化合物 17-1)



5- [5- (1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] -4-ヒドロキシ-1- (テトラヒドロピラン-2-イル) -1*H*-インダゾール (化合物 16-1) 2.26 g (4.99 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 4.35 ml (23.9 mmol) の塩化メチレン 50 ml 溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸 無水物 1.61 ml (9.57 mmol) の塩化メチレン 15 ml 溶液を 30 分間かけて滴下し、20 分間攪拌した。

20 反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 ml に注加し、クロロホルム 100 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; *n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~

2 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 2 .

80 g を微黄色泡状物として得た。(収率 96%)

Rf 値 : 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (CI, m/z) : 585 (M⁺ + 1) 。

- 5 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.38 (brs, 9H), 1.60-1.84 (m, 9H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 5.01 (brs, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.71 (dd, J1=8.7Hz, J2=0.9Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.80 (dd, J1=2.6Hz, J2=0.9Hz, 1H) 。

- 10 以下、実施例 17-1 の製造方法に準じて化合物 17-2 ~ 3 を製造した。

5 - [4 - (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) - 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2H-インダゾール (化合物 17-2)

- 15 Rf 値 : 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (EI, m/z) : 583 (M⁺) 。

- ¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.34 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 5.87-5.92 (m, 1H), 7.23 (brs, 1H), 7.42-7.48 (m, 5H), 7.86 (dd, J1=8.9
20 Hz, J2=0.9Hz, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H) 。

5 - [5 - (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) - 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2H-インダゾール (化合物 17-3)

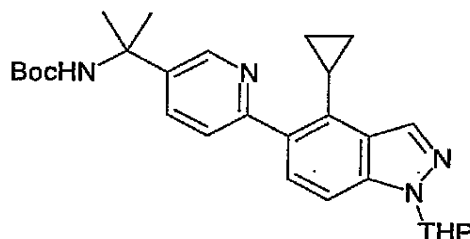
- 25 Rf 値 : 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 (V/V)) 。

マススペクトル (CI, m/z) : 585 (M⁺ + 1) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.09 (brs, 9H), 1.44-1.80 (m, 9H), 1.89-2.36 (m, 3H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.81-7.91 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

5 (実施例 18)

5 - [5 - (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] - 4-シクロプロピル-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (化合物 18-1) の合成



- 10 5 - [4 - (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 1-(テトラヒドロピラン-2-イル) - 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1H-インダゾール (化合物 17-1) 468 mg (0.801 mmol) にシクロプロピルボロン酸 206 mg (2.40 mmol)、酸化銀 (I) 556 mg (2.40 mmol)、フッ化セシウム 365 mg (2.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 185 mg (0.160 mmol) 及び 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml を加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 100 ml に注加し、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 260 mg を微橙色粉末として得た。(収率 68%)

R f 値 : 0.33 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) 。

マススペクトル (C I, *m/z*) : 477 (M⁺ + 1) 。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 0.55-0.61 (m, 2H), 0.82-0.90 (m, 2H), 1.3
7 (brs, 9H), 1.60-1.86 (m, 9H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 1H)
5 , 3.70-3.79 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.99 (brs, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 7.46-7.57 (m
, 3H), 7.74 (dd, J1=8.3Hz, J2=2.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.76 (dd, J1=2.6Hz, J2=0.7Hz, 1
H)。

以下、化合物 18-1 の製造方法に準じて、化合物 18-2 を製造した。

10

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル)
ピリジン - 2 - イル] - 1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 4 - ビニル -
1 *H*-インダゾール (化合物 18-2)

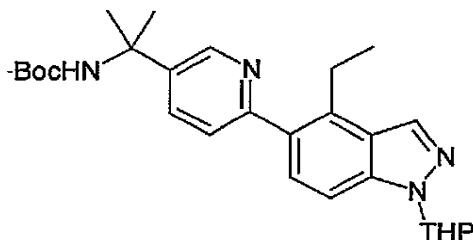
R f 値 : 0.37 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) 。

15 マススペクトル (C I, *m/z*) : 463 (M⁺ + 1) 。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.38 (brs, 9H), 1.68-1.82 (m, 9H), 2.08-2
.19 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.99 (brs, 1H), 5.
56 (dd, J1=11.2Hz, J2=1.5Hz, 1H), 5.74-5.78 (m, 1H), 5.90 (dd, J1=17.8Hz, J2=1.5Hz, 1
H), 6.96 (dd, J1=17.8Hz, J2=11.2Hz, 1H), 7.43 (dd, J1=8.3Hz, J2=0.9Hz, 1H), 7.57 (d, J
20 =9.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.73 (dd, J1=8.3Hz, J2=2.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.
77 (dd, J1=2.4Hz, J2=0.9Hz, 1H)。

(実施例 19)

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル)
25 ピリジン - 2 - イル] - 4 - エチル - 1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) -
1 *H*-インダゾール (化合物 19) の合成



5 5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] - 1 - (テトラヒドロピラン-2-イル) - 4-ビニル-1*H*-インダゾール (化合物 18-2) 155 mg (0.335 mmol) のエタノール 10 ml 溶液に、5%パラジウム-炭素 (含水) 80 mg のエタノール 5 ml 懸濁液を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; トルエン: 酢酸エチル = 6 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1
10 20 mg を白色粉末として得た。(収率 77%)

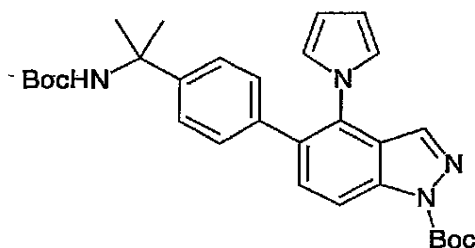
R_f 値: 0.38 (トルエン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 465 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.25 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.38 (brs, 9H), 1.6
6-1.82 (m, 9H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 1H), 3.02 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.72-3.80
15 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 5.71-5.76 (m, 1H), 7.36 (dd, J₁=8.2 Hz, J₂=0.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J₁=8.2 Hz, J₂=2.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.75 (dd, J₁=2.6 Hz, J₂=0.9 Hz, 1H)。

(実施例 20)

20 1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロール-1-イル)-1*H*-インダゾール (化合物 20) の合成



4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール(化合物6-1) 20 mg (0.043 mmol) にメタノール 2.0 ml
5、酢酸 2.0 ml 及び 2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン 0.50 ml を加え、60℃で30分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 20 ml に注加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル 50 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られ
10 た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;*n*-ヘキサン:酢酸エチル=10:1~2:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 23 mg を黄色油状物として得た。(収率 定量的)

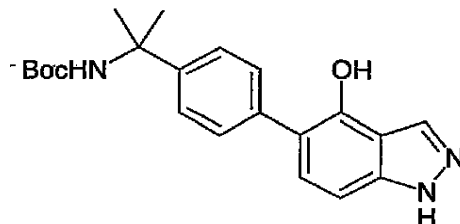
R_f 値: 0.49 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=2:1(V/V))。

マススペクトル(CI, m/z): 517 (M⁺ + 1)。

15 ¹H-NMR スペクトル(CDCl₃, δ ppm): 1.37(brs, 9H), 1.62(s, 6H), 1.75(s, 9H), 4.90(brs, 1H), 6.23(dd, J₁=2.2Hz, J₂=2.0Hz, 2H), 6.67(dd, J₁=2.2Hz, J₂=2.0Hz, 2H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.64(d, J=8.5Hz, 1H), 8.12(d, J=0.7Hz, 1H), 8.19(dd, J₁=8.5Hz, J₂=0.7Hz, 1H)。

20 (実施例 21)

5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール(化合物21)の合成



4-ベンジルオキシ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物1-19) 2.17 g (4.01 mmol) に1,4-ジオキサン15 ml、エタノール30 mlを加え、5%パラジウム-炭素 (含水) 1.00 gのエタノール10 ml懸濁液を添加し、水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。

その後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン30 ml、エタノール30 mlを加え、5%パラジウム-炭素 (含水) 1.10 gのエタノール10 ml懸濁液を添加し、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加え溶解させた後、n-ヘキサンを加え、生成した固体を濾取し、n-ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物1.14 gを白色粉末として得た。(収率78%)

Rf値: 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

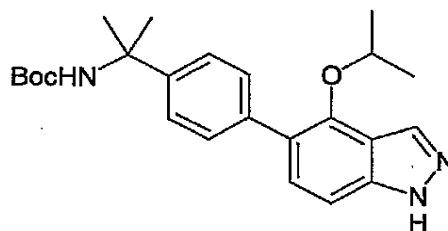
マススペクトル (CI, m/z): 368 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.35 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 7.02 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.26-8.27 (m, 1H), 9.88 (brs, 1H), 12.91 (brs, 1H)。

(実施例22)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)

フェニル] - 4 - イソプロポキシ - 1 *H* - インダゾール (化合物 22 - 1) の合成



- 5 - [4 - (1 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 *H* - インダゾール (化合物 21) 256 mg (0.697 mmol) に炭酸カリウム 289 mg (2.09 mmol) 及び *N,N* - ジメチルホルムアミド 5 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら、ヨウ化イソプロピル 118 mg (0.694 mmol) の *N,N* - ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を添加し、室温で 18 時間撹拌した。
- 10 反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、酢酸エチル 50 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n* - ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶にテトラヒドロフランを加え溶解させた後、
- 15 *n* - ヘキサンを加え、生成した固体を濾取し、*n* - ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物 173 mg を微橙色粉末として得た。(収率 61%)

R_f 値: 0.41 (*n* - ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*): 410 (*M*⁺ + 1)。

- ¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.34 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 4.34-4.44 (m, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.27 (dd, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 0.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.12-8.14 (m, 1H), 13.10 (brs, 1H)。
- 20

以下、実施例 22-1 の製造方法に準じて化合物 22-2 ~ 9 を製造した。

5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 4 - エトキシ-1*H*-インダゾール (化合物 22-2)

5 R f 値 : 0.37 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (EI, *m/z*) : 395 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.23 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.35 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 4.25 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.16 (brs, 1H), 7.24 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.24 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 13.12 (brs, 1H)。

5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 4 - *n*-プロポキシ-1*H*-インダゾール (化合物 22-3)

R f 値 : 0.37 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

15 マススペクトル (EI, *m/z*) : 409 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.35 (brs, 9H), 1.53-1.68 (m, 8H), 4.15 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.16 (brs, 1H), 7.24 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.23 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 13.12 (brs, 1H)。

20

4 - *n*-ブトキシ-5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 1*H*-インダゾール (化合物 22-4)

R f 値 : 0.50 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (EI, *m/z*) : 423 (M^+)。

25 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.45 (m, 11H), 1.53 (s, 6H), 1.55-1.65 (m, 2H), 4.17 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.15 (brs, 1H), 7.22-7.31 (m

, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 13.10 (brs, 1H)。

5 5 - [4 - (1 - *t e r t* - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル)
フェニル] - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 *H* - インダゾール
(化合物 2 2 - 5)

R f 値 : 0.43 (*n* - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V / V)) 。

マススペクトル (E I , *m/z*) : 533 (M⁺) 。

¹H - NMR スペクトル (DMSO-*d*₆ , δ ppm) : 1.34 (brs , 9H) , 1.46-1.87 (m , 9H) , 1.9
3-2.13 (m , 2H) , 2.30-2.50 (m , 1H) , 3.67-3.80 (m , 1H) , 3.84-3.95 (m , 1H) , 4.76 (q , ³J_{F-H}=8
10 . 8Hz , 2H) , 5.82-5.90 (m , 1H) , 7.18 (brs , 1H) , 7.36-7.49 (m , 5H) , 7.57 (d , J=8.5Hz , 1H) ,
8.29 (s , 1H) 。

5 - [4 - (1 - *t e r t* - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル)
フェニル] - 4 - (2 - フルオロエトキシ) - 1 *H* - インダゾール (化合物 2 2
15 - 6)

R f 値 : 0.34 (*n* - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V / V)) 。

マススペクトル (E I , *m/z*) : 497 (M⁺) 。

¹H - NMR スペクトル (DMSO-*d*₆ , δ ppm) : 1.35 (brs , 9H) , 1.48-1.85 (m , 9H) , 1.9
3-2.12 (m , 2H) , 2.34-2.58 (m , 1H) , 3.71-3.81 (m , 1H) , 3.87-3.94 (m , 1H) , 4.35-4.75 (m ,
20 4H) , 5.82-5.87 (m , 1H) , 7.17 (brs ; 1H) , 7.35-7.42 (m , 3H) , 7.45-7.51 (m , 3H) , 8.29 (s , 1
H) 。

4 - アリルオキシ - 5 - [4 - (1 - *t e r t* - ブトキシカルボニルアミノ -
1 - メチルエチル) フェニル] - 1 *H* - インダゾール (化合物 2 2 - 7)

25 R f 値 : 0.51 (*n* - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V / V)) 。

マススペクトル (E I , *m/z*) : 407 (M⁺) 。

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] - 4-イソプロポキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル) - 2*H*-インダゾール (化合物 22-8)

5 R f 値 : 0.27 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

マススペクトル (C I, *m/z*) : 495 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.13 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.15 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.34 (bra, 9H), 1.50-1.80 (m, 9H), 1.90-2.16 (m, 2H), 2.20-2.36 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 5.71-5.77 (m, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.3
10 8 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.93 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H)。

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] - 4-シクロプロピルメチルオキシ-1-(テトラヒドロ
15 ピラン-2-イル) - 1*H*-インダゾール (化合物 22-9)

R f 値 : 0.57 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

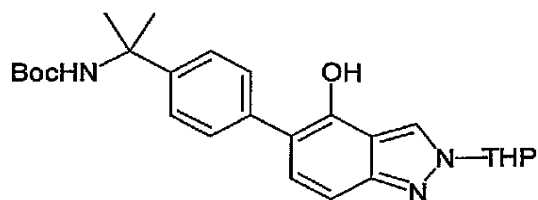
マススペクトル (C I, *m/z*) : 507 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.20-0.28 (m, 2H), 0.42-0.51 (m, 2H), 1.12-1.40 (m, 10H), 1.56-1.63 (m, 8H), 1.69-1.84 (m, 1H), 1.91-2.11 (m, 2H), 2.31-2.47
20 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.86-3.97 (m, 1H), 4.10 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 5.81-5.86 (m, 1H), 7.30 (brs, 1H), 7.45 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.30-8.31 (m, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H)。

25 (実施例 23)

5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)

フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2 H -
インダゾール (化合物 23) の合成



4 - ベンジルオキシ - 5 - [4 - (1 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ
5 - 1 - メチルエチル) フェニル] - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2
H - インダゾール (化合物 1 - 19) 2.71 g (5.00 mmol) のテトラ
ヒドロフラン 15 ml、エタノール 15 ml 溶液に、ピリジン 0.81 ml (1
0.0 mmol)、5% パラジウム - 炭素 (含水) 1.18 g のエタノール 10
ml 懸濁液を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。その後、5% パラジ
10 ウム - 炭素 (含水) 600 mg のエタノール 5 ml 懸濁液を加え、水素雰囲気下
、室温で 2 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液に 10 重量% クエン酸水溶液 1
00 ml を加え、酢酸エチル 300 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナト
リウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮する
15 ことにより標記の化合物 2.16 g を微桃色粉末として得た。(収率 96%)

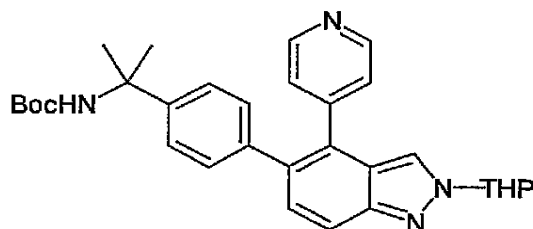
Rf 値: 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

マススペクトル (EI, m/z): 451 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.36 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 1.57-1.80
(m, 3H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.91-4.05 (m, 1H), 5.
20 71-5.76 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.58 (d, J=0.7 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H)。

(実施例 24)

5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 4 - (ピリジシ-4-イル) - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) - 2*H*-インダゾール (化合物 24-1) の合成



5 5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) - 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2*H*-インダゾール (化合物 17-2) 300 mg (0.514 mmol) に 4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル[1, 3, 2]ジオキサボロラニル) ピリジン 211 mg (1.03 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 119 mg (0.103 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン 5 ml 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 2 ml を加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
15 した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1 ~ 1 : 2 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 236 mg を微橙色粉末として得た。（収率 90%）

R_f 値：0.34 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2 (V/V))。

20 マススペクトル (CI, m/z) : 513 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.35 (brs, 9H), 1.58-1.85 (m, 9H), 2.04-2.27 (m, 3H), 3.74-3.82 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.87 (brs, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.20 (dd, J₁=4.4 Hz, J₂=1.7 Hz, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, J=9.0 Hz

z, 1H), 7.80 (dd, J1=9.0Hz, J2=1.0Hz, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.51 (dd, J1=4.4Hz, J2=1.7Hz, 2H)。

以下、実施例 24-1 の製造方法に準じて化合物 24-2~3 を製造した。

5

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 24-2)

Rf 値: 0.19 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (V/V))。

10 マススペクトル (CI, m/z): 513 (M⁺ + 1)。

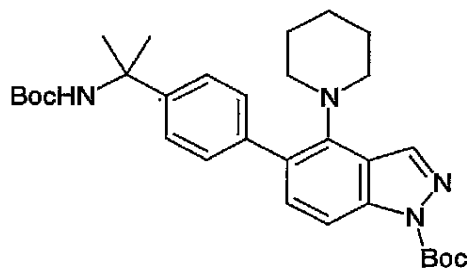
5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 24-3)

15 Rf 値: 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (V/V))。

マススペクトル (CI, m/z): 513 (M⁺ + 1)。

(実施例 25)

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール (化合物 25-1)



4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール(化合物6-1) 160 mg (0.343 mmol)のエタノール30 ml 溶液に、5%パラジウム-炭素(含水) 320 mgのエタノール3 ml懸濁液、
5 50%グルタルアルデヒド水溶液6.87 mlを加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。その後、50%グルタルアルデヒド水溶液3.44 mlを加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、生成した沈殿物を濾取し、水で洗浄した。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物163 mgを白色泡状物として得た。(収率89%)

Rf値: 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

マススペクトル(CI, m/z): 535 (M⁺ + 1)。

15 ¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm): 1.27-1.54(m, 15H), 1.68(s, 6H), 1.73(s, 9H), 3.05-3.10(m, 4H), 4.97(brs, 1H), 7.35(d, J=8.5Hz, 1H), 7.40-7.45(m, 4H), 7.79(d, J=8.5Hz, 1H), 8.34(s, 1H)。

以下、実施例25-1の製造方法に準じて化合物25-2~3を製造した。

20 但し、化合物25-2の合成で使用したスクシンアルデヒドはエー.アール.カトリッツ等 ジャーナル オブ オルガニック ケミストリー 65巻、3685頁、2000年発行[(A. R. Katritzky et al. J. Org. Chem., 65, 3683(2000)]を参照して合成した。同様に化合物25-3の合成で使用したオキシビス-アセトアルデヒドはジェー-シー.フロレント等 ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 36巻、1364頁、1993年発行[J-C. Florent et al. J. Med. Chem., 36, 1364(1993)]を参照して合成した。

1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(ピロリジン-1-イル)-1*H*-インダゾール (化合物 25-2)

5 R_f 値 : 0.46 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 521 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.37 (brs, 9H), 1.67 (s, 6H), 1.72 (s, 9H), 1.77-1.82 (m, 4H), 3.23-3.28 (m, 4H), 4.94 (brs, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.58-7.62 (m, 1H), 8.41 (d, J=0.7Hz, 1H)。

10

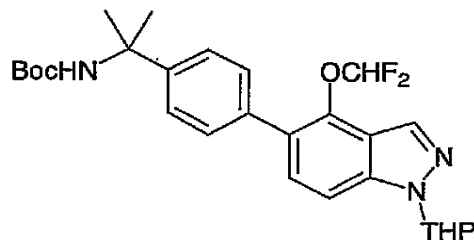
1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(モルホリン-4-イル)-1*H*-インダゾール (化合物 25-3)

R_f 値 : 0.53 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

15 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.39 (s, 9H), 1.67 (s, 6H), 1.73 (s, 9H), 3.12-3.16 (m, 4H), 3.56-3.63 (m, 4H), 4.97 (brs, 1H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.89 (dd, J1=8.8Hz, J2=0.7Hz, 1H), 8.36 (d, J=0.7Hz, 1H)。

(実施例 26)

20 5-[5-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-ジフルオロメトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (化合物 26-1) の合成



5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (化合物 16-3) 680 mg (1.50 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に炭酸セシウム 1.47 g (4.51 mmol) 、
 5) 、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム 458 mg (3.00 mmol) を加え、アルゴン気流下 100℃ で 45 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、トルエン 50 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V)) に付し、目的物
 10 を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 343 mg を白色粉末として得た。(収率 46%)

R_f 値: 0.46 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (EI, *m/z*) : 501 (M⁺)。

15 ¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm) : 1.35 (brs, 9H), 1.48-1.85 (m, 9H), 1.95-2.12 (m, 2H), 2.34-2.57 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 5.89-5.95 (m, 1H), 7.10 (t, ²J_{F-H}=74.0 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H)。

20 以下、実施例 26-1 の製造方法に準じて化合物 26-2 ~ 3 を製造した。

5 - [5 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル] - 4-ジフルオロメトキシ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1*H*-インダゾール (化合物 26-2)

25 R_f 値: 0.29 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V))。

マススペクトル (CI, *m/z*) : 503 (M⁺ + 1)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.34 (brs, 9H), 1.50–1.86 (m, 9H), 1.96–2.12 (m, 2H), 2.34–2.53 (m, 1H), 3.72–3.83 (m, 1H), 3.86–3.95 (m, 1H), 5.89–5.96 (m, 1H), 7.26 (t, $^2J_{\text{F-H}}=74.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (brs, 1H), 7.72 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.76–7.88 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.66 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H)。

5

5 – [4 – (1 – *tert* – ブトシカルボニルアミノ – 1 – エチルプロピル) フェニル] – 4 – ジフルオロメトキシ – 1 – (テトラヒドロピラン – 2 – イル) – 1 *H* – インダゾール (化合物 26 – 3)

Rf 値 : 0.40 (*n* – ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

10 マススペクトル (EI, m/z) : 529 (M^+)。

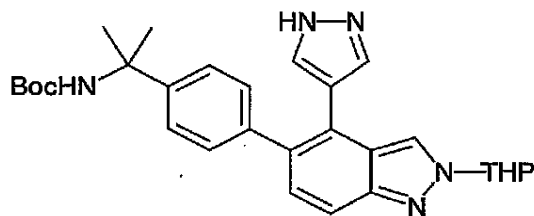
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.68 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.35 (brs, 9H), 1.55–1.65 (m, 2H), 1.70–1.90 (m, 3H), 1.92–2.12 (m, 4H), 2.34–2.57 (m, 1H), 3.71–3.83 (m, 1H), 3.85–3.95 (m, 1H), 5.87–5.97 (m, 1H), 6.81 (brs, 1H), 7.04 (t, $^2J_{\text{F-H}}=73.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H)。

15

(実施例 27)

5 – [4 – (1 – *tert* – ブトキシカルボニルアミノ – 1 – メチルエチル) フェニル] – 4 – (ピラゾール – 4 – イル) – 2 – (テトラヒドロピラン – 2 – イル) – 2 *H* – インダゾール (化合物 27 – 1)

20



5 – [4 – (1 – *tert* – ブトキシカルボニルアミノ – 1 – メチルエチル) フェニル] – 2 – (テトラヒドロピラン – 2 – イル) – 4 – トリフルオロメタン

スルホニルオキシ-2*H*-インダゾール（化合物17-2）310mg（0.531mmol）に1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-（4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル）ピラゾール312mg（1.06mmol）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム123mg（0.106mmol）、1,2-ジメトキシエタン5ml及び2M炭酸ナトリウム水溶液2mlを加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で30分間攪拌した。室温に冷却後、メタノール5ml及び1N水酸化ナトリウム溶液1mlを加え、室温で30分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物215mgを微黄色粉末として得た。（収率81%）

Rf値：0.20（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：2（V/V））。

マススペクトル（CI, m/z）：502（M⁺ + 1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：1.38(brs, 9H), 1.64-1.83(m, 9H), 2.04-2.25(m, 3H), 3.74-3.83(m, 1H), 4.11-4.16(m, 1H), 4.95(brs, 1H), 5.66-5.71(m, 1H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.30-7.35(m, 3H), 7.40-7.42(m, 2H), 7.69(dd, J1=8.9Hz, J2=1.1Hz, 1H), 8.20-8.21(m, 1H)。

以下、実施例27-1の製造方法に準じて化合物27-2を製造した。

5-[5-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-4-(ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2*H*-インダゾール（化合物27-2）

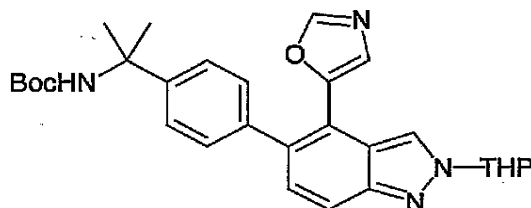
R f 値 : 0.22 (酢酸エチル)。

マススペクトル (C I, m/z) : 503 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.37 (brs, 9H), 1.65-1.80 (m, 9H), 2.04-2.25 (m, 3H), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 5.66-5.71 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.73 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.72 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H)。

(実施例 28)

5 - [4 - (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 4 - (オキサゾール-5-イル) - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) - 2H-インダゾール (化合物 28) の合成



5 - [4 - (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル] - 4 - ホルミル - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) - 2H-インダゾール (化合物 1-17) 398 mg (0.858 mmol) のメタノール 5 ml 溶液に、アルゴン気流下 (p-トルエンスルホン) メチルイソシアニド 200 mg (1.02 mmol)、炭酸カリウム 150 mg (1.09 mmol) を加え、加熱還流条件で 1.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 139 mg を淡黄色粉末として得た。(収率 32%)

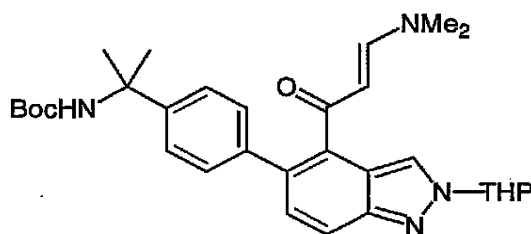
R f 値 : 0.29 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

マススペクトル (E I, m/z) : 502 (M^+)。

1H -NMR スペクトル ($CDCl_3$, δ ppm) : 1.39 (brs, 9H), 1.62-1.85 (m, 9H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.95 (brs, 1H), 5.71-5.76 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.75 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.56 (d, $J=1.0$ Hz, 1H)。

(実施例 29)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-(3-ジメチルアミノアクロイル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 29) の合成



5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-インダゾール (化合物 1-18) 500 mg (1.05 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、アルゴン気流下 *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 2.0 ml (15 mmol) を加え、70℃で1.5時間、次いで100℃で4時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム/酢酸エチル/*n*-ヘキサンより再結晶化し濾取することにより、標記の化合物 450 mg を黄色粉末として得た。(収率 81%)

融点: 191-194℃。

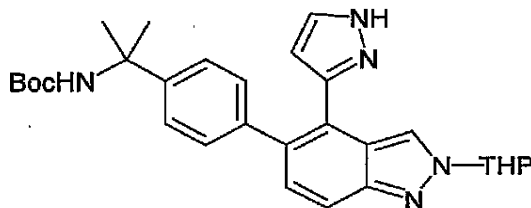
R_f 値：0.22（酢酸エチル）。

マスペクトル（C I, m/z）：533（M⁺ + 1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：1.39 (brs, 9H), 1.59-1.82 (m, 9H), 1.97-2.11 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.45 (brs, 3H), 2.90 (brs, 3H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 4.94 (brs, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.77 (dd, J1=8.8Hz, J2=1.0Hz, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H)。

（実施例 30）

5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2H-インダゾール（化合物 30）の合成



5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (3 - ジメチルアミノアクロイル) - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2H-インダゾール（化合物 29）450 mg（0.85 mmol）のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に、アルゴン気流下ヒドラジン 1 水和物 0.40 ml（8.3 mmol）を加え、70℃で1時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 430 mg を黄色粉末として得た。（収率 定量的）

融点：99-105℃。

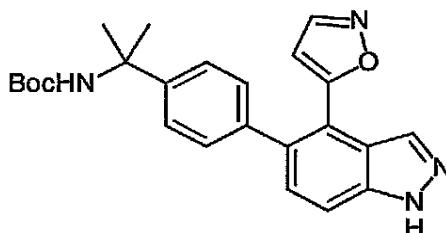
R_f 値：0.55（酢酸エチル）。

マススペクトル（CI，m/z）：502（M⁺ + 1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃，δ ppm）：1.37 (brs, 9H), 1.60-1.85 (m, 9H), 1.99-2.15 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.93 (brs, 1H), 5.65-5.71 (m, 1H), 6.07-6.12 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.46 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.75 (dd, J1=8.8Hz, J2=1.0Hz, 1H), 8.39-8.43 (m, 1H)。

（実施例 31）

- 10 5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (イソオキサゾール - 5 - イル) - 1*H*-インダゾール（化合物 31）の合成



- 15 5 - [4 - (1 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (3 - ジメチルアミノアクロイル) - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 2*H*-インダゾール（化合物 29）400 mg（0.75 mmol）のエタノール 5 ml 溶液に、アルゴン気流下ヒドロキシルアミン塩酸塩 150 mg（2.2 mmol）、炭酸カリウム 150 mg（1.1 mmol）を加え、加熱還流条件で 3 時間攪拌した。

- 20 反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1（V/V））に付し、目的物を含む画分

を減圧濃縮することにより、標記の化合物 300 mg を淡黄色泡状物として得た。
。（収率 95%）

Rf 値：0.33（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

マスペクトル（CI，*m/z*）：419（ $M^+ + 1$ ）。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 ， δ ppm）：1.39 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 5.02 (brs, 1H), 5.48-5.60 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.40 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 8.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.41 (brs, 1H)。

[製剤例]

- 10 本発明化合物の一般的な製剤例を以下に示す。

1) 錠剤

処方 1 100 mg 中

本発明化合物 1 mg

乳糖 66.4 mg

- 15 トウモロコシデンプン 20 mg

カルボキシメチルセルロースカルシウム 6 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 4 mg

ステアリン酸マグネシウム 0.6 mg

- 上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセル
20 ロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等通常のコーティング剤）2 mg を用い
てコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る（以下の処方の錠剤も
同じ）。また、本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することによ
り、所望の錠剤を得ることができる。

2) カプセル剤

- 25 処方 2 150 mg 中

本発明化合物 5 mg

乳糖

145mg

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

3) 点眼剤

5 処方3 100ml中

本発明化合物

100mg

塩化ナトリウム

900mg

ポリソルベート80

200mg

水酸化ナトリウム

適量

10 塩酸

適量

滅菌精製水

適量

化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

15 [薬理試験]

A. Rhoキナーゼ阻害活性評価試験

本発明化合物のRhoキナーゼ阻害剤としての有用性を調べるため、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー, 274巻, 32418頁, 1999年発行[J. Biol. Chem., 274, 32418(1999)]に記載の貝淵等の方法及び市販の活性型

20 ROCK II [アップステイツ・バイオテクノロジー, カタログ 番号14-338, (5ユニット/50マイクロリットル) upstate biotechnology, Catalog No. 14-338, (5Unit/50 μ l)]付属の説明書記載の方法に準じて、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害活性を評価検討した。被験化合物としては、化合物5-1乃至化合物

5-73 (ただし、化合物5-2、化合物5-9、化合物5-18、化合物5-

25 37及び化合物5-38は除く)を使用した。

(試薬の調製)

1) 緩衝溶液の調製

50 mM トリスヒドロキシアミノメタン (Tris) (pH 7.5)、2 mM
エチレングリコールビス (β -アミノエチルエーテル) -N, N, N', N'-
四酢酸 (EGTA)、1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、5 mM 塩
5 化マグネシウム ($MgCl_2$)、5 mM β -グリセロールホスフェイト及び2 mM
ジチオスレイトール (DTT) となるようこれらを混和して緩衝溶液を調製した

2) 300 μ M ATP [γ - ^{32}P] ATP 溶液の調製

緩衝溶液で10 mM ATP 溶液と市販の [γ - ^{32}P] ATP 溶液 [NEN社 Code
10 No. NEG-002A] の混合液を希釈して、300 μ M ATP [γ - ^{32}P] ATP 溶液を
調製した。

3) 活性型 ROCKII 溶液の調製

市販の活性型 ROCKII [upstate biotechnology, Catalog No. 14-338, (5Unit
/50 μ l)] を緩衝溶液で1 / 100 希釈して、活性型 ROCKII 溶液を調製した
15 。

4) 1 mM 基質溶液の調製

S6 キナーゼ基質ペプチド (S6 Kinase Substrate Peptide) [アップステイツ バ
イオテクノロジー, カタログ 番号 12-124, (2ミリグラム) upstate bio
technology, Catalog No. 12-124, (2mg)] を蒸留水に溶解して1 mM 基質溶液を調
20 製した。

5) 被験化合物溶液の調製

被験化合物の10%ジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液を調製した。

(評価方法)

1) マイクロチューブに被験化合物溶液を入れる。

25 2) マイクロチューブに300 μ M ATP [γ - ^{32}P] ATP 溶液を加えた後、
4℃に冷却する。

3) 次いで、各マイクロチューブに常時活性型 R O C K II 溶液、1 mM 基質溶液及び緩衝溶液をこの順で加えて混和し、再度 4℃に冷却する。

4) マイクロチューブをインキュベーター (30℃) に入れて 15 分間反応させる。

5) 4℃に冷却した後、各マイクロチューブに 250 mM リン酸溶液 (5 μl) を加えて反応を停止する。

6) 各マイクロチューブから反応溶液 30 μl を採取した後、濾紙 (ワットマン P 81) にスポットして、反応生成物 (リン酸化された基質) を濾紙に吸着させる。

7) その濾紙を 75 mM リン酸溶液の入ったビーカーに移し、5 分間振盪することで未反応の [γ - 32 P] ATP を洗い流す。尚、この洗浄操作は 4 回行う。

8) 次いで、濾紙をエタノールに浸けて脱水処理し、液体シンチレーションカウンタにより濾紙に吸着した反応生成物のエネルギー量 (放射活性) を測定する。

(IC₅₀ の算出)

IC₅₀ 値は、XL-fit (IDBS) にて算出した。

(K_i 値の算出)

以下の計算式に従って、K_i 値を算出する。S は反応液中に含まれる ATP 濃度を、K_m はミハエリス-メンテン [Michaelis-Menten] 定数を表す。

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$$

(結果及び考察)

被験化合物として、化合物 5-1 乃至化合物 5-73 (ただし、化合物 5-2、化合物 5-9、化合物 5-18、化合物 5-37 及び化合物 5-38 は除く) を使用した時の結果を表 1 に示す。

表 1

被験化合物	K _i 値 (nM)
化合物 5-1	19
化合物 5-3	20

化合物 5-4	2 8
化合物 5-5	4 4
化合物 5-6	2 6 0
化合物 5-7	1 5
化合物 5-8	9 7
化合物 5-10	1 3 4
化合物 5-11	1 4 4
化合物 5-12	7. 5
化合物 5-13	1 0 3
化合物 5-14	1 4 2
化合物 5-15	5 6
化合物 5-16	1 6
化合物 5-17	1 9 9
化合物 5-19	5 5
化合物 5-20	6 1
化合物 5-21	2 6
化合物 5-22	3 8
化合物 5-23	2 9
化合物 5-24	1 4
化合物 5-25	2 3
化合物 5-26	2 7
化合物 5-27	8 6
化合物 5-28	1 5
化合物 5-29	2. 7
化合物 5-30	1 7
化合物 5-31	6 1 4
化合物 5-32	4 7
化合物 5-33	2 3 4
化合物 5-34	2 9 4
化合物 5-35	1 3 9
化合物 5-36	3 5
化合物 5-39	1 2
化合物 5-40	3 3
化合物 5-41	1 4
化合物 5-42	1 4
化合物 5-43	2 1 1
化合物 5-44	1 3
化合物 5-45	2 7
化合物 5-46	2 7
化合物 5-47	4 5
化合物 5-48	2 9
化合物 5-49	1 7
化合物 5-50	8 4
化合物 5-51	3 8
化合物 5-52	1 4
化合物 5-53	3. 6
化合物 5-54	3 1

化合物 5-55	13
化合物 5-56	26
化合物 5-57	23
化合物 5-58	39
化合物 5-59	6.9
化合物 5-60	35
化合物 5-61	45
化合物 5-62	126
化合物 5-63	241
化合物 5-64	4.4
化合物 5-65	56
化合物 5-66	2.6
化合物 5-67	11
化合物 5-68	6.4
化合物 5-69	55
化合物 5-70	28
化合物 5-71	34
化合物 5-72	13
化合物 5-73	146

表 1 から明らかなように、本発明化合物は、いずれも優れた R h o キナーゼ阻害作用を示した。上記のことから、本発明化合物は R h o キナーゼが関与する疾患の治療剤として非常に有用であることがわかった。

5

B. 眼圧下降作用測定試験

本発明化合物の緑内障治療剤としての有用性を調べるため、カニクイザル（性別：雄性、一群 2 乃至 6 匹）に本発明化合物を投与した時の眼圧下降効果を評価検討した。被験化合物としては化合物 5-3（以下、被験化合物 1 とする）、化合物 5-4（以下、被験化合物 2 とする）、化合物 5-42（以下、被験化合物 3 とする）、化合物 5-44（以下、被験化合物 4 とする）を使用した。

（被験化合物溶液の調製）

被験化合物 1、2、3 又は 4 を 2.6% グリセリン液に溶解後、水酸化ナトリウムを加えて pH を調整し（pH 3.5~7.0）、濃度 1%（被験化合物 1 又は 2）、濃度 0.3%（被験化合物 3）又は濃度 0.1%（被験化合物 4）の被験化合物溶液を調製した。

(眼圧下降評価試験方法)

1) 0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液をカニクイザルの両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し初期眼圧とした。

5 3) 被験化合物溶液を実験動物の片眼に点眼した(対側眼は無処置)。

4) 被験化合物溶液点眼の2時間、4時間及び6時間後に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を一滴両眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。各時間の眼圧は3回測定し、その平均値を算出した。

尚、コントロールには被験化合物溶液に代えて、基剤(2.6%グリセリン液
10)のみを投与して、他は上記の1~4)と同じ方法で試験した。

(結果及び考察)

被験化合物1を使用した時の結果を図1に、被験化合物2を使用した時の結果を図2に、被験化合物3を使用した時の結果を図3に、被験化合物4を使用した時の結果を図4に各々示す。眼圧は初期眼圧からの変化値を示す。

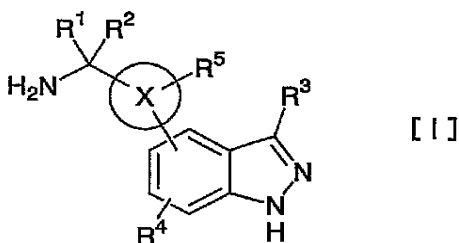
15 図1、図2、図3及び図4から明らかなように、本発明化合物は、いずれも優れた眼圧下降作用を示した。上記のことから、本発明化合物は緑内障治療剤として特に有用であることが分かった。

産業上の利用可能性

20 本発明は、Rhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である新規インダゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で表される化合物又はその塩。



[式中、環Xはベンゼン環、又はピリジン環を示し；

- 5 R^1 と R^2 は同一又は異なって、水素原子、又は置換若しくは無置換アルキル基を示し；
 R^1 と R^2 は結合して、置換若しくは無置換シクロアルカン環を形成してもよく；
 R^3 と R^4 は同一又は異なって、ハロゲン原子、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルケニルオキシ基、置換若しくは無置換アルキニルオキシ基、置換若しくは無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換シクロアルケニルオキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換アルキニル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換シクロアルケニル基、置換若しくは無置換アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロカルボニル基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、スルフィン酸基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロスルフィニル基、置換若しくは無置換アルキルスルフィニル基、置換若しくは無置換アリールスルフィニル基、スルホン酸基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロスルホニル基、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、ニトロ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換単環式複素環からなる群より選択される1又は複数の基を示し；
- 10
- 15
- 20

R⁵はハロゲン原子、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、及び置換若しくは無置換アリール基からなる群より選択される1又は複数の基を示す。]

2. 置換アルコキシ基、置換アルキル基、置換アルケニル基、又は置換アリール基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、無置換アルコキシ基、無置換アリール基、ヒドロキシイミノ基、及び無置換アルコキシイミノ基からなる群より選択される1又は複数の基で置換されたアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、又はアリール基を示す
- 請求項1記載の化合物又はその塩。

3. 一般式 [I] において、
- 10 環Xがベンゼン環、又はピリジン環を示し；
- R¹とR²が水素原子、又はアルキル基を示し；
- R¹とR²は結合して、無置換シクロアルカン環を形成してもよく；
- R³が水素原子、置換アルキル基、無置換アルケニル基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、又はシアノ基を示し；
- 15 R⁴が水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、無置換アルケニルオキシ基、無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、無置換アルケニル基、無置換シクロアルキル基、アミノ基、無置換アルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は単環式複素環基を示し；
- R⁵がハロゲン原子、又は水素原子を示す
- 20 請求項1又は2記載の化合物又はその塩。

4. 置換アルコキシ基がハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を示し、置換アルキル基がヒドロキシ基、及びヒドロキシイミノ基からなる群より選択される1又は複数の基で置換されたアルキル基を示す

請求項3記載の化合物又はその塩。

- 25 5. 一般式 [I] において、
- 環Xがベンゼン環、又はピリジン環を示し；

R¹とR²が水素原子、メチル基、又はエチル基を示し；

R¹とR²は結合して、シクロペンタン環を形成してもよく；

R³が水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基、1-メチルビニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基、又はシアノ基を示し；

R⁴が水素原子、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、アリルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、エチル基、ビニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ピロリジン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、ピペリジン環、ピリジン環、又はモルホリン環を示し；

R⁵が塩素原子、又は水素原子を示す

請求項1乃至4のいずれか1記載の化合物又はその塩。

6. 一般式 [I] において、

環Xがインダゾール環の5位に置換された

請求項1乃至5のいずれか1記載の化合物又はその塩。

7. ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール、
 ・ 1-アセチル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1*H*-インダゾール、
 ・ 5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1*H*-インダゾール、
 ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1*H*-インダゾール、

- ・ 4-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -1 H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-ベンジルアミノ-1 H-インダゾール、
- 5 ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-メチルアミノ-1 H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -3-メトキシカルボニル-1 H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -3-カルボキシ-1 H-インダゾール、
- 10 ・ 3-アミノカルボニル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -1 H-インダゾール、
- ・ 3-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -1 H-インダゾール、
- 15 ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -3-ヒドロキシイミノメチル-1 H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -3-シアノ-1 H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -3-ヒドロキシメチル-1 H-インダゾール、
- 20 ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -3-(1-メチルビニル)-1 H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-ジメチルアミノ-1 H-インダゾール、
- 25 ・ 5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] -4-ニトロ-1 H-インダゾール、

- ・ 4- (N-アセチルアミノ) - 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (アミノメチル) フェニル] - 4-ニトロ-1 H-インダゾール、
- ・ 4-アミノ-5- [4- (アミノメチル) フェニル] - 1 H-インダゾール、
- 5 ・ 4-アミノ-5- [4- (1-アミノシクロペンチル) フェニル] - 1 H-インダゾール、
- ・ 4-アミノ-5- [4- (1-アミノ-1-エチルプロピル) フェニル] - 1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (アミノメチル) フェニル] - 4-ジメチルアミノ-1 H-インダゾール
- 10 、
- ・ 5- [4- (1-アミノシクロペンチル) フェニル] - 4-ジメチルアミノ-1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-エチルプロピル) フェニル] - 4-ジメチルアミノ-1 H-インダゾール、
- 15 ・ 5- [4- (1-アミノエチル) フェニル] - 4-ジメチルアミノ-1 H-インダゾール、
- ・ 5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) - 3-クロロピリジン-2-イル] - 1 H-インダゾール、
- ・ 5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] - 4-エチル-
- 20 1 H-インダゾール、
- ・ 5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] - 4-シクロプロピル-1 H-インダゾール、
- ・ 5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] - 4-ビニル-1 H-インダゾール、
- 25 ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 4-ジエチルアミノ-1 H-インダゾール、

- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (2-ヒドロキシエチル) -1 H-インダゾール、
- ・ 5- [5- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピリジン-2-イル] -4- (2-ヒドロキシエチル) -1 H-インダゾール、
- 5 ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (1-ヒドロキシエチル) -1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-ヒドロキシメチル-1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-シアノ-1 H-イン
- 10 ダゾール、
- ・ 6- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -1 H-インダゾール、
- ・ 1-アセチル-6- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -1 H-イン
- ダゾール、
- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (ピロール-1-イ
- 15 ル) -1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-イソプロポキシ-1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (ピペリジン-1-イル) -1 H-インダゾール、
- 20 ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (ピロリジン-1-イル) -1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4- (モルホリン-4-イル) -1 H-インダゾール、
- ・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] -4-メトキシ-1 H-イ
- 25 ンダゾール、

- ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール、
- ・ 5 - [5 - (1 - アミノシクロペンチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール、
- 5 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - エトキシ - 1 *H* - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 *H* - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - エトキシ - 1 *H* -
- 10 ンダゾール、
- ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - イソプロポキシ - 1 *H* - インダゾール、
- ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール、
- 15 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - *n* - プロポキシ - 1 *H* - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - ジフルオロメトキシ - 1 *H* - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (2, 2, 2 - トリ
- 20 フルオロエトキシ) - 1 *H* - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - *n* - ブトキシ - 1 *H* - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (2 - フルオロエトキシ) - 1 *H* - インダゾール、
- 25 ・ 4 - アリルオキシ - 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 1 *H* - インダゾール、

- ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - n - プロポキシ - 1 H - インダゾール、
- ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ジフルオロメトキシ - 1 H - インダゾール、
- 5 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - エトキシ - 1 H - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール、
- 10 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、
- 15 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - (ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - インダゾール、
- ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インダゾール、
- 20 ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] - 4 - (イソオキサゾール - 5 - イル) - 1 H - インダゾール、
- ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール、
- 25 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - シクロプロピルオキシ - 1 H - インダゾール、

- ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - シクロ
プロピルオキシ - 1 *H* - インダゾール、
 - ・ 5 - [4 - (1 - アミノ - 1 - エチルプロピル) フェニル] - 4 - ジフルオロメトキ
シ - 1 *H* - インダゾール、及び
- 5 ・ 5 - [5 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - シクロプロ
ピルメチルオキシ - 1 *H* - インダゾールからなる群より選択される化合物又はその塩
。
8. 請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物
。
- 10 9. 請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 記載の化合物又はその塩を有効成分として含有
する R h o キナーゼ阻害剤。
10. 請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する緑
内障治療剤。

Fig. 1

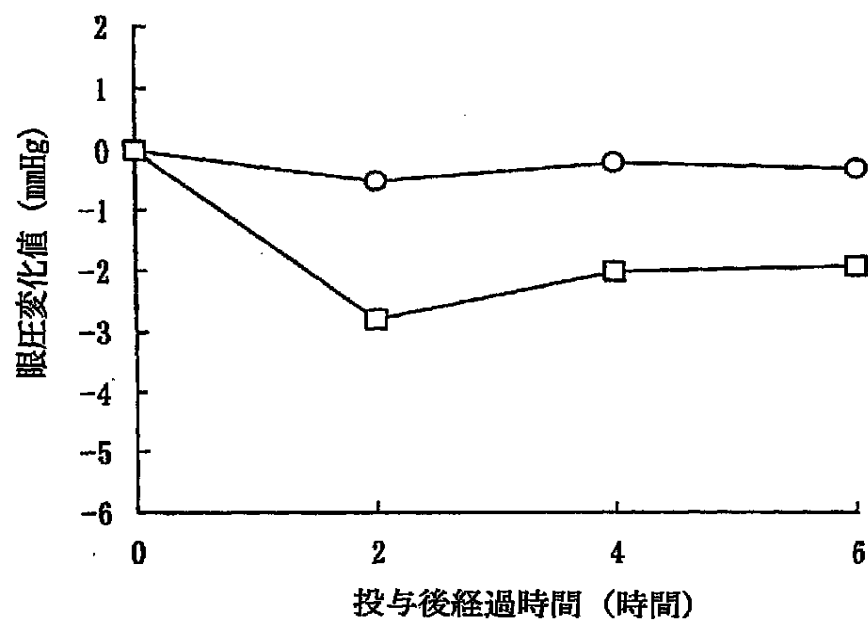


Fig. 2

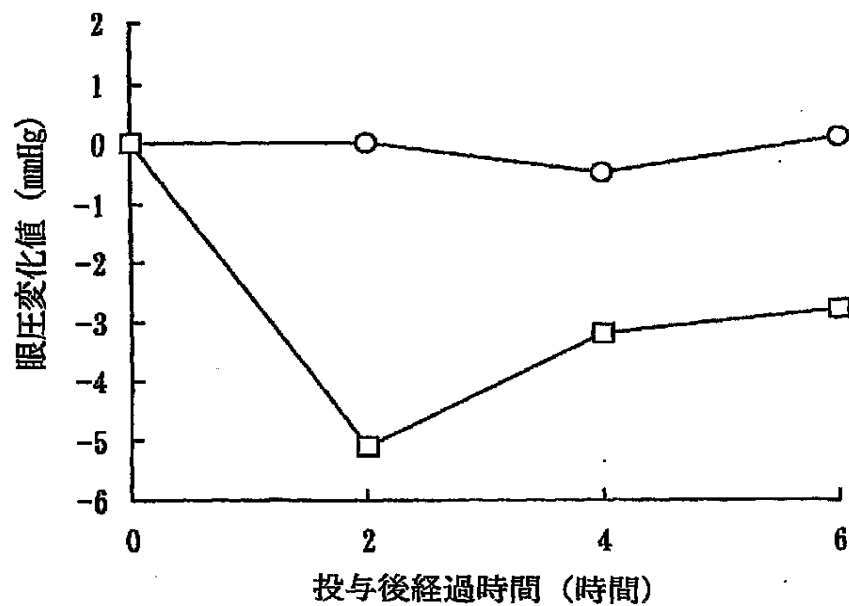


Fig. 3

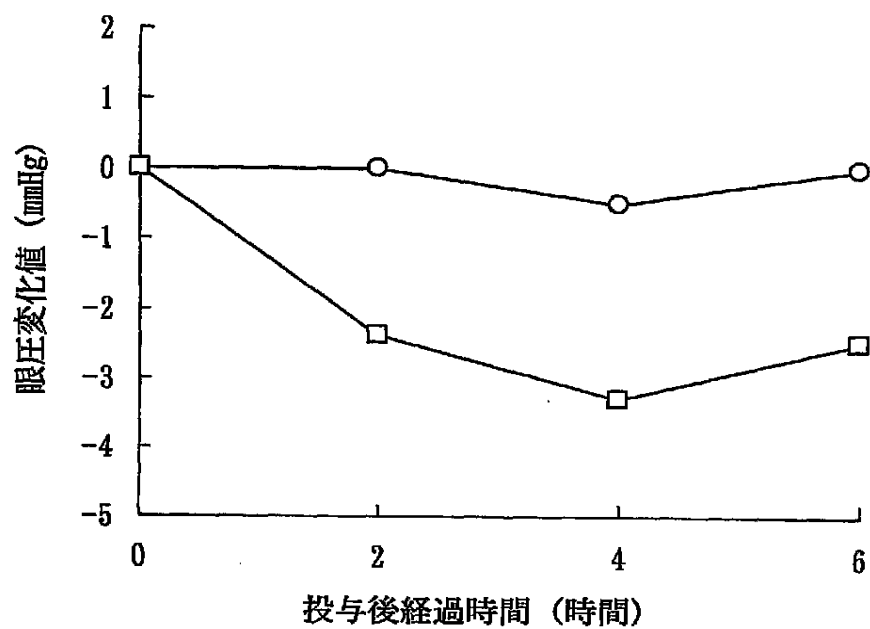
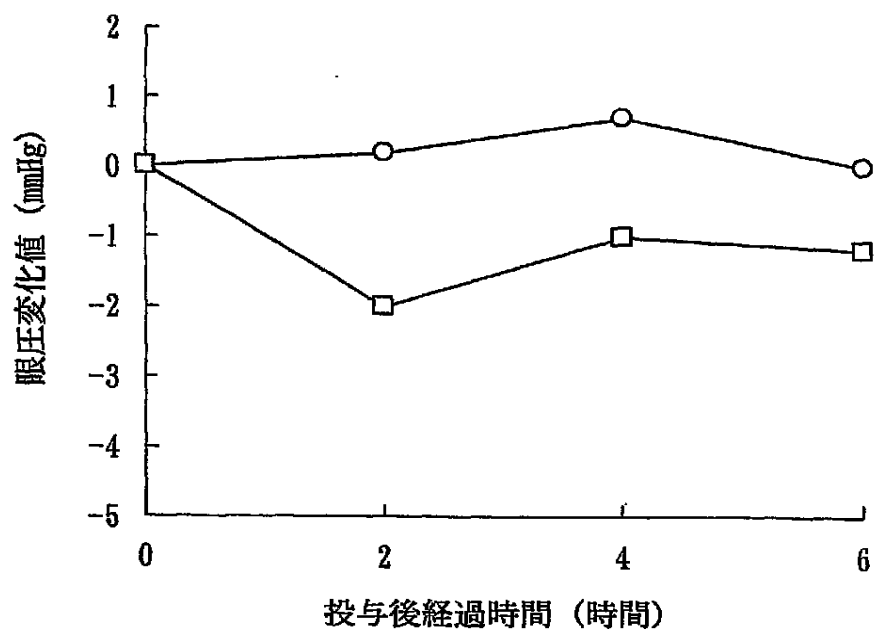


Fig. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D231/56, 401/04, A61K31/416, 31/4439, A61P27/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D231/56, 401/04, A61K31/416, 31/4439, A61P27/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/056988 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 09 August 2001 (09.08.01), & EP 1256574 A & US 2004-102437 A	1-10
A	WO 01/053268 A2 (Agouron Pharmaceuticals, Inc., USA), 26 July, 2001 (26.07.01), & JP 2003-520273 A	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 January, 2005 (07.01.05)

Date of mailing of the international search report
01 February, 2005 (01.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D231/56, 401/04, A61K31/416, 31/4439, A61P27/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D231/56, 401/04, A61K31/416, 31/4439, A61P27/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/056988 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2001.08.09 & EP 1256574 A & US 2004-102437 A	1-10
A	WO 01/053268 A2 (Agouron Pharmaceuticals, Inc., USA) 2001.07. 26 & JP 2003-520273 A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.01.2005

国際調査報告の発送日

01.2.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 P

8 2 1 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3492